ЛП-№(006053)-(РГ-RU) от 11.10.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21994
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СПИОЛТО РЕСПИМАТ, 2,5 мкг + 2,5 мкг/доза, раствор для ингаляций дозированный

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: олодатерол + тиотропия бромид

Каждая ингаляционная доза содержит 2,5 мкг олодатерола (в виде олодатерола гидрохлорида 2,736 мкг) и 2,5 мкг тиотропия (в виде тиотропия бромида моногидрата 3,124 мкг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензалкония хлорид 1,1 мкг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для ингаляций дозированный.

Прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат показан к применению у взрослых для длительной поддерживающей терапии пациентов 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая терапевтическая доза составляет две ингаляции спрея из ингалятора РЕСПИМАТ (5 мкг/терапевтическая доза тиотропия бромида и 5 мкг/терапевтическая доза олодатерола) один раз в день, в одно и то же время суток (см. Инструкции по применению, раздел 6.6.).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21994
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Пациенты с нарушением функции почек

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

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

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

Дети

Опыт применения СПИОЛТО РЕСПИМАТ у детей с ХОБЛ отсутствует. Безопасность и эффективность применения препарата у детей и подростков до 18 лет не установлены.

Способ применения

Ингаляционно.

Подробные инструкции по применению препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ (подготовка устройства к первому использованию, ежедневное применение, уход за устройством) приведены в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к олодатеролу, тиотропия бромиду, к атропину или его производным (например, ипратропию и окситропию) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ не рекомендуется к применению у детей до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе коронарной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма, удлинением интервала QT, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, артериальной гипертензией, тиреотоксикозом, судорогами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21994
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

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.

Бронхиальная астма

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

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.

Нарушения со стороны функции почек

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

Нарушения со стороны органа зрения

Пациенты должны быть ознакомлены с правилами применения препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ. Не следует допускать попадания раствора или аэрозоля в глаза. Боль или дискомфорт в глазах, нечеткое зрение, зрительные ореолы вокруг источников света и цветные пятна 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 лечением.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21994
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Сердечно-сосудистые эффекты

Олодатерол, как и другие β_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 β_2-адреномиметики приводили к таким изменениям электрокардиограммы (ЭКГ), как уплощение зубца Т и депрессия сегмента ST, хотя клиническое значение этих изменений неизвестно.

Гипокалиемия

β_2-адреномиметики у некоторых пациентов могут приводить к развитию гипокалиемии, создающей предпосылки для возникновения нежелательного влияния на сердечно-сосудистую систему. Снижение концентрации калия в сыворотке крови обычно кратковременно и не требует его восполнения. У пациентов с тяжелой формой ХОБЛ гипокалиемия может усиливаться из-за гипоксии и сопутствующего лечения и увеличивать риск развития аритмий.

Гипергликемия

Ингаляционное применение больших доз β_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 β_2-адреномиметики длительного действия.

Пациентов, часто применяющих ингаляционные β_2-адреномиметики короткого действия (например, четыре раза в день), необходимо проинструктировать о том, что эти препараты используются только для облегчения острых симптомов бронхоспазма.

ХОБЛ

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ предназначен для поддерживающего лечения пациентов с 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.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит консервант бензалкония хлорид, который может вызывать бронхоспазм, проявляющийся свистящим и затрудненным дыханием. Пациенты с астмой подвержены повышенному риску этих нежелательных реакций.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21994
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Длительное совместное применение тиотропия бромида 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 реакции препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ.

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

β-адреноблокаторы могут ослаблять эффект олодатерола или противодействовать этому эффекту. В этом случае предпочтительно применение β_1-адреноблокаторов, хотя и они должны применяться с осторожностью.

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинических данных о влиянии олодатерола/тиотропия бромида на беременность нет. В доклинических исследованиях при использовании высоких доз олодатерола, в несколько раз превышавших терапевтические дозы, установлены влияния типичные для β_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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21994
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Лактация

Клинических данных о применении олодатерола/тиотропия бромида 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.

Фертильность

Клинические данные о влиянии тиотропия или олодатерола, или их комбинации на фертильность отсутствуют.

В ходе доклинических исследований отдельных компонентов препарата (тиотропия и олодатерола) отрицательного влияния на фертильность не установлено.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Многие из перечисленных нежелательных реакций могут относиться к компонентам препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ: антихолинергическим свойствам тиотропия бромида или к β_2-адренергическим свойствам олодатерола.

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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21994
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

виде следующей градации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <1/10); нечасто (≥1/1 000, но <1/100); редко (≥1/10 000, но <1/1 000); очень редко (<1/10 000); частота неизвестна (частота не может быть оценена по доступным данным).

Системно-органный класс	**Частота возникновения**	**Нежелательная реакция**
Инфекционные и паразитарные заболевания	частота неизвестна*	назофарингит
Нарушения со стороны иммунной системы	редко	гиперчувствительность (включая реакции немедленного типа), ангионевротический отек, крапивница, зуд, сыпь
Нарушения метаболизма и питания	частота неизвестна*	дегидратация
Нарушения со стороны нервной системы	нечасто	головокружение, головная боль
	редко	бессонница
Нарушения со стороны органа зрения	редко	нечеткое зрение
	частота неизвестна*	повышение внутриглазного давления, глаукома
Нарушения со стороны сердца	нечасто	тахикардия
	редко	фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения, наджелудочковая тахикардия
Нарушения со стороны сосудов	редко	повышение артериального давления (гипертензия)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	нечасто	кашель, дисфония
	редко	ларингит, фарингит, носовое кровотечение, бронхоспазм
	частота неизвестна*	синусит
Желудочно-кишечные нарушения	нечасто	сухость во рту
	редко	запор, орофарингеальный кандидоз, гингивит, стоматит, тошнота
	частота неизвестна*	кишечная непроходимость, включая паралитическую кишечную непроходимость, гастроэзофагеальный рефлюкс, дисфагия, глоссит

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21994
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	частота неизвестна*	кожные инфекции и язвы на коже, сухость кожи
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	редко	артралгия, боль в спине**, припухлость в области суставов
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	редко	дизурия, задержка мочи, инфекции 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 β-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 ≈1,3 % пациентов, получавших СПИОЛТО РЕСПИМАТ, и у ≈1,7 % и ≈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.

β-адренергические нежелательные реакции

Олодатерол, один из компонентов препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ, относится к терапевтической группе β_2-адреномиметиков длительного действия. Поэтому следует принимать во внимание возможность возникновения нежелательных реакций, характерных для всего класса β-адреномиметиков, не указанных выше, например: аритмия, ишемия миокарда, стенокардия, гипотензия, тремор, нервозность, мышечные спазмы, усталость, недомогание, гипокалиемия, гипергликемия и метаболический ацидоз.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21994
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

https://roszdravnadzor.gov.ru/

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

https://www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

http://www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка олодатерола может привести к выраженным эффектам, типичным для β_2-адреномиметиков, например, к ишемии миокарда, повышению или снижению артериального давления, тахикардии, аритмии, ощущению сердцебиения,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21994
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

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 бромида возможны проявления м-холиноблокирующего действия. После 14-дневного ингаляционного применения тиотропия бромида 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 β_1-адреноблокаторов, но только при соблюдении особой осторожности, так как использование этих препаратов может вызвать бронхоспазм.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей; адренергические средства для ингаляционного введения; адренергические средства в комбинации с антихолинергическими средствами.

Код АТХ: R03AL06

Механизм действия

Олодатерол – β_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.

Фармакодинамические эффекты

Олодатерол обладает высоким сродством и селективностью к β_2-адренорецепторам. Активация β_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 β_2-адренорецепторов длительного действия с быстрым началом действия и длительным (не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21994
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

менее 24 ч) сохранением эффекта. β_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 β_2-рецепторов в сердце до конца не изучена, но их присутствие указывает на возможность влияний на сердце даже высокоселективных β_2-адренергических агонистов.

Тиотропия бромид – антагонист мускариновых рецепторов длительного действия, в клинической практике часто называемый м-холиноблокирующим средством. Препарат обладает одинаковым сродством к М1 - М5 подтипам мускариновых рецепторов. Результатом ингибирования М3-рецепторов в дыхательных путях является расслабление гладкой мускулатуры. Бронходилатирующий эффект зависит от дозы и сохраняется в течение не менее 24 часов. Значительная продолжительность действия связана, вероятно, с очень медленной диссоциацией препарата от М3-рецепторов; период полудиссоциации существенно более длительный, чем у ипратропия бромида. При ингаляционном способе введения тиотропия бромид, как N-четвертичное производное аммония, оказывает местный избирательный эффект (на бронхи), при этом в терапевтических дозах не вызывая системных м-холиноблокирующих нежелательных реакций. Диссоциация от М2-рецепторов происходит быстрее, чем от М3-рецепторов, что свидетельствует о преобладании селективности в отношении М3 подтипа рецепторов над М2-рецепторами. Высокое сродство к рецепторам и медленная диссоциация препарата из связи с рецепторами обусловливают выраженный и продолжительный бронходилатирующий эффект у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

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

Клиническая эффективность и безопасность

В 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 (ОФВ1) 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21994
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

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.

Абсорбция

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21994
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

идентифицированных метаболитов с β_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 Р450 (изоферментов CYP2C9, CYP2C8 и в незначительной степени CYP3A4). В образовании глюкуронидов олодатерола участвуют изоформы уридиндифосфатгликозил трансферазы, UGT2B7, UGT1A1, 1A7 и 1A9.

Степень биотрансформации тиотропия бромида незначительна. Это подтверждается тем, что после внутривенного введения тиотропия бромида молодым здоровым добровольцам 74 % тиотропия бромида выводится почками в неизмененном 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 Р450 (CYP2D6 и 3A4) с последующей конъюгацией с глутатионом и образованием различных метаболитов.

Элиминация

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 неизмененного 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 неизмененного олодатерола почками на протяжении интервала дозирования составляла у здоровых добровольцев в период устойчивого состояния фармакокинетики 5 – 7 % от величины дозы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21994
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

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

Линейность (нелинейность)

Олодатеролу и тиотропия бромиду свойственна линейная фармакокинетика в терапевтическом диапазоне.

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.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (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 (клиренс креатинина < 50 мл/мин) внутривенное применение тиотропия бромида приводило к двукратному увеличению общего воздействия тиотропия бромида (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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21994
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

сухого порошка.

Печеночная недостаточность

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 не изучалось.

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

Лица пожилого возраста

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 $C_{max,ss}$.

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсичность при однократном применении

Исследования токсичности комбинации тиотропий/олодатерол с однократным ингаляционным применением, которые проводились с использованием трех соотношений доз на мышах и крысах, продемонстрировали низкую острую токсичность. У мышей примерные летальные дозы (ПЛД) составляли 34,8 + 36,6 мг/кг для комбинации тиотропий/олодатерол в соотношении 1:1. У крыс не наблюдалось случаев гибели животных, поэтому ПЛД составил >17,9 + 18,8 мг/кг для комбинации тиотропий/ олодатерол в соотношении 1:1.

Токсичность при многократном применении

Исследования токсичности при многократном ингаляционном применении комбинации тиотропий/олодатерол проводились на крысах (4 недели) и собаках (до 13 недель) с использованием разных соотношений доз. В 13-недельных исследованиях на собаках были выявлены реакции, характерные для β_2-агонистов и антихолинергических средств: увеличение массы тела, клинические проявления, изменения сердечно-сосудистой системы и активность соответствующих ферментов, а также установлены макроскопические и микроскопические патологии. В 13-недельных исследованиях токсичности с использованием соотношения доз тиотропия/олодатерола 1:1 уровень отсутствия наблюдаемых нежелательных реакций (NOAEL) составил 14 + 16 мкг/кг/сутки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21994
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Репродуктивная токсичность

Исследования репродуктивной токсичности комбинации тиотропий/олодатерол не проводились.

Тиотропий

В исследованиях репродуктивной токсичности у кроликов и крыс неблагоприятное воздействие на беременность, эмбриофетальное развитие, родоразрешение или постнатальное развитие возникало только после введения доз, токсичных для организма самок. В исследовании фертильности и общей репродуктивной токсичности на крысах признаков какого-либо нежелательного влияния на фертильность или способность к спариванию родительских особей или их потомков при любой дозе не отмечалось.

Олодатерол

У крыс отсутствовал тератогенный эффект после ингаляции олодатерола в дозе 1054 мкг/кг/сутки (более чем в 2600 раз превышающей дозу для человека ($AUC_{(0-24ч)}$) при 5 мкг). У беременных кроликов ингаляционное введение олодатерола в дозе 2489 мкг/кг/сутки (примерно в 7130 раз превышающей дозу для человека при 5 мкг на основе $AUC_{(0-24ч)}$) вызывало признаки токсичности плода, характерные для стимуляции ß-адренорецепторов; эти признаки включали очаговое окостенение, короткие/согнутые кости, частично открытые глаза, расщепление неба, патологии развития сердечно-сосудистой системы. После введения дозы 974 мкг/кг (примерно в 1353 превышающей дозу 5 мкг на основе $AUC_{(0-24ч)}$) не выявлено значимых неблагоприятных реакций. У крыс, получавших ингаляционно дозу 3068 мкг/кг (примерно в 2332 раза выше дозы 5 мкг на основе $AUC_{(0-24ч)}$), не выявлены признаки нарушения фертильности самцов или самок или отклонений раннего эмбрионального развития.

Не было отмечено влияния на спаривание, фертильность и вынашивание живых имплантированных эмбрионов до 14-го/15-го/16-го дня гестации у крыс поколения F1, получавших ингаляционно дозы до 3665 мкг/кг/сутки (примерно в 2332 раза выше дозы 5 мкг на основании $AUC_{(0-24ч)}$).

Генотоксичность

Исследования мутагенности тиотропия или олодатерола *in vitro* не выявили генотоксического потенциала. В микроядерном анализе костного мозга крыс *in vivo* не было обнаружено генотоксического потенциала при применении комбинации тиотропия/олодатерола в дозах до 2266 + 2174 мкг/кг/сутки (в соотношении доз 1:1) в течение 4 недель.

Канцерогенность

Исследования канцерогенности комбинации тиотропий/олодатерол не проводились.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21994
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Тиотропий

В соответствующих исследованиях у мышей и крыс не было обнаружено признаков канцерогенного потенциала.

Олодатерол

Пожизненное применение препарата у крыс вызывало развитие лейомиом брыжейки яичника характерное для данного класса и вида животных при воздействии доз примерно в 2235 и в 715 раз превышающих дозы 5 мкг (при регулярном применении). Пожизненное применение препарата у мышей вызывало развитие характерных для данного класса и вида животных опухолей гладких мышц матки (лейомиом, лейомиосарком), а также случаи очаговой гиперплазии стромы полового тяжа яичников и очаговой гиперплазии желтого тела в яичниках при воздействии доз примерно в 477 и 3596 раз превышающих дозу 5 мкг (при регулярном применении). В обоих исследованиях не было обнаружено признаков канцерогенности или хронической токсичности у человека, связанного с олодатеролом.

В микроядерном анализе костного мозга крыс in vivo после ингаляционного введения олодатерола в дозах до 1092 раз превышающих дозу 5 мкг на основе $AUC_{(0-24ч)}$), а также в исследованиях мутагенности in vitro (тест Эймса, тест в клетках лимфомы мышей) не наблюдалось признаков генотоксического потенциала даже при применении очень высоких доз. У крыс наблюдалось увеличение частоты микроядер после в/в введения препарата при воздействии в дозах в 5500 раз превышающих дозу 5 мкг на основе $AUC_{(0-24ч)}$, что может быть связано с (компенсаторным) усилением эритропоэза под действием лекарственного препарата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бензалкония хлорид (в виде бензалкония хлорида раствора)

Динатрия эдетат

Хлористоводородная кислота 1 М (для коррекции pH)

Вода очищенная

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Использовать в течение 3 месяцев после первой ингаляции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21994
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Ингалятор Респимат® в комплекте с картриджем вместимостью 4,5 мл, помещенным в алюминиевый цилиндр. Ингалятор и цилиндр с картриджем и листком-вкладышем в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

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.



<u>Как хранить ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ</u>

- 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.

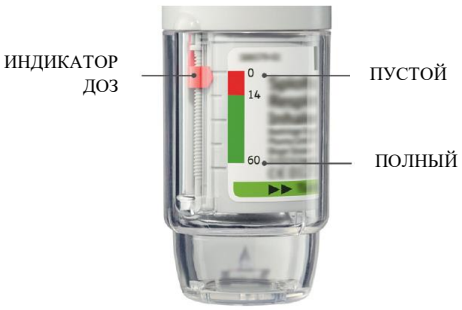
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21994
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

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

1 Снимите прозрачную гильзу • Держите колпачок закрытым. • Нажмите стопорную кнопку и сильно потяните при этом другой рукой за прозрачную гильзу.	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21994
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

2 Вставьте картридж • Вставьте картридж узким концом в ингалятор. • Поставьте ингалятор дном картриджа на твердую поверхность и сильно нажмите на него, пока картридж не встанет на место со щелчком.	
3 Установите на место прозрачную гильзу • Установите прозрачную гильзу на место до щелчка.	
4 Поверните • Держите колпачок закрытым. • Поверните прозрачную гильзу в направлении, указанном стрелками на этикетке, пока не раздастся щелчок (пол-оборота).	
5 Откройте • Откройте колпачок до упора.	
6 Нажмите • Направьте ингалятор вниз. • Нажмите кнопку подачи дозы. • Закройте колпачок. • Повторите шаги 4-6 до появления облачка аэрозоля.	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21994
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

• **После появления облачка аэрозоля** повторите шаги 4-6 еще три раза.	

Ежедневное применение

Поверните • Держите колпачок закрытым. • **Поверните** прозрачную гильзу в направлении, указанном стрелками на этикетке, до щелчка (пол-оборота).	
Откройте • **Откройте** колпачок до упора.	
Нажмите • Сделайте медленный полный выдох. • Обхватите мундштук губами, не перекрывая воздухозаборники. • Делая медленный, глубокий вдох через рот, **нажмите** кнопку подачи дозы и продолжайте делать вдох. • Задержите дыхание примерно на 10 секунд или так долго, как Вы можете. • Для получения второй ингаляционной дозы повторите: Поверните, Откройте, Нажмите. • Закройте крышку устройства до следующего использования ингалятора.	

Особые требования к утилизации отсутствуют.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21994
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

Беринger Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне

Тел.: + 49 6132 77 0

Факс: + 49 6132 72 0

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingelheim.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Беринger Ингельхайм»

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

Тел.: +7 (495) 544 50 44

Факс: +7 (495) 544 56 20

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingelheim.com

Республика Беларусь

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

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

Тел./Факс: +375 (17) 242 16 40

Электронная почта: pv@euromarsh-corporation.com

Республика Казахстан

Филиал «Беринger Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х»

050008, г. Алматы, пр. Абая, 52, БЦ «Innova Tower», 7 этаж

Тел.: +7 727 250 00 77

Факс: +7 727 244 51 77

Электронная почта: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingelheim.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(006053)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 28.06.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21994
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.