

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ, 2,5 мкг/доза, раствор для ингаляций дозированный

КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: олодатерол

Одна ингаляционная доза* содержит 2,5 мкг олодатерола (эквивалентно 2,7 мкг олодатерола гидрохлорида).

* Каждое нажатие ингалятора высвобождает 2,5 мкг олодатерола.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для ингаляций дозированный

Прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор в картридже вместимостью 4,5 мл, помещенном в алюминиевый цилиндр.

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Показания к применению.

Препарат СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

Препарат СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ, принимаемый один раз в сутки, показан для длительной поддерживающей терапии пациентам с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), включая хронический бронхит и эмфизему легких, для уменьшения обструкции дыхательных путей; улучшения качества жизни и переносимости физических нагрузок.

Режим дозирования и способ применения.

Режим дозирования

Рекомендуемая терапевтическая доза составляет две ингаляции из ингалятора РЕСПИМАТ (5 мкг/терапевтическая доза) один раз в день.

Не следует превышать рекомендованную дозу препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов можно применять препарат СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ в рекомендуемой дозе.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени можно применять препарат СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ в рекомендуемой дозе. Данных о применении СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ у пациентов со значительными нарушениями функции печени не имеется.

Дети

ХОБЛ обычно не развивается у детей. Безопасность и эффективность олодатеорола у детей не изучены.

Способ применения

Ингаляционно, в одно и то же время суток (см. *Инструкции по применению*).

Инструкции по применению

Введение

Прочитайте эти Инструкции по применению перед началом применения препарата СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ.

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



Как хранить ингалятор СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ

- Храните СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ в недоступном для детей месте.
- Не замораживайте СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ.
- Если ингалятор СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ не применялся более 7 дней, направьте его перед применением вниз и нажмите один раз на кнопку подачи дозы.
- Если ингалятор СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ не применялся более 21 дня, повторите шаги 4-6 из раздела «Подготовка к первому применению» до появления облачка аэрозоля. Затем повторите шаги 4-6 еще три раза.

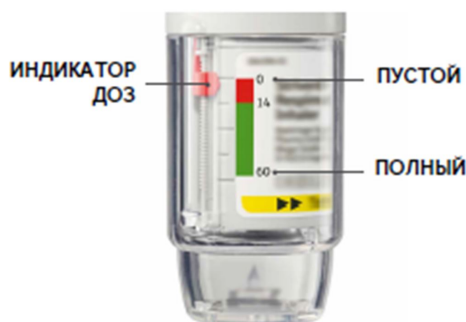
- Не применяйте ингалятор СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ после окончания срока годности.
- Не трогайте прокалывающий элемент внутри прозрачной гильзы.

Как ухаживать за ингалятором СТРИВЕРДИРЕСПИМАТ

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

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

Как определить, когда нужен новый ингалятор СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ



- Ваш ингалятор СТРИВЕРДИ 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 СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ автоматически заблокируется – больше не может быть получено ни одной ингаляционной дозы (поворот прозрачной гильзы будет невозможен).
- Через три месяца после первого применения СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ следует выбросить, даже если он полностью не использован.

Подготовка к первому применению

1. Снимите прозрачную гильзу

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



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.
- 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 мунштук 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.	

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 СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ указывает на ноль? Ингалятор СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ блокируется после выпуска 60 ингаляционных доз

(30 терапевтических доз). Подготовьте и применяйте новый ингалятор СТРИВЕРДИ 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 СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ указывает на ноль? Ингалятор СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ блокируется после выпуска 60 ингаляционных доз (30 терапевтических доз). Подготовьте и применяйте новый ингалятор СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ.

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

Применяли ли Вы СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ в соответствии с указаниями (две ингаляционные дозы один раз в день)? Препарата СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ хватает на 30 дней при применении 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 СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ? После подготовки ингалятора к применению не требуется ежедневной проверки ингаляции.

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

5. *Ингалятор СТРИВЕРДИ 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 поворачивайте прозрачную гильзу.

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

6. *Ингалятор СТРИВЕРДИ 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 применению», шаги 4-6.

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

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

Противопоказания.

Гиперчувствительность к олодатеролу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

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

Особые указания и меры предосторожности при применении.

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

С осторожностью

Сердечно-сосудистые заболевания, в т.ч. нестабильная ИБС, нарушения сердечного ритма, удлинение интервала QT, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, артериальная гипертензия, тиреотоксикоз, судороги

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.

Бронхиальная астма

СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ не должен использоваться при бронхиальной астме. Долговременная эффективность и безопасность олодатерола при бронхиальной астме не изучались.

Острый бронхоспазм

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

Гиперчувствительность

После применения СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ возможно развитие реакций гиперчувствительности немедленного типа (как и при применении любых лекарственных средств).

Парадоксальный бронхоспазм

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

Системные эффекты

β_2 -адреномиметики длительного действия следует применять с осторожностью у пациентов с необычными реакциями на симпатомиметические амины.

Сердечно-сосудистые эффекты

Олодатерол, как и другие β_2 -адреномиметики, может оказывать клинически существенные влияния на сердечно-сосудистую систему у некоторых пациентов (учащение пульса, повышение артериального давления и/или появление соответствующих жалоб). В случае возникновения таких влияний 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 вызывать существенную гипокалиемию, создающую предпосылки для возникновения нежелательных влияний на сердечно-сосудистую систему. Снижение концентрации калия в сыворотке обычно кратковременно и не требует его восполнения. У пациентов с тяжелой ХОБЛ гипокалиемия может усиливаться гипоксией и сопутствующим лечением (см. раздел 4.5.) и увеличивать риск развития аритмий.

Гипергликемия

Ингаляционное применение больших доз β_2 -адреномиметиков может привести к увеличению концентрации глюкозы в плазме.

СТРИВЕРДИ 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 симптомов острого бронхоспазма.

Анестезия

Следует соблюдать осторожность в случае запланированной операции с галогенированными углеводородными анестетиками из-за повышенного влияния β -агонистов на неблагоприятные сердечные эффекты.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

Одновременное применение других адренергических препаратов может усиливать нежелательные эффекты СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ.

Ксантиновые производные, стероиды, диуретики

Одновременное применение ксантиновых производных, стероидов или калийнесберегающих диуретиков может усиливать гипокалиемический эффект адреномиметиков (см. раздел 4.4.). Следует соблюдать осторожность при применении препарата с калийнесберегающими диуретиками (в связи с возможностью потенцирования гипокалиемии и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений).

β -блокаторы

β -адреноблокаторы могут ослаблять эффект СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ или противодействовать этому эффекту. Поэтому СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ должен применяться вместе с β -адреноблокаторами (включая глазные капли) только в вынужденных ситуациях. В этом случае предпочтительно применение β_1 -адреноблокаторов, хотя и они должны применяться с осторожностью.

Ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты, лекарственные препараты, удлиняющие интервал QTc

Ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты или другие препараты, способные удлинять интервал QTc, могут усиливать действие СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ на сердечно-сосудистую систему. Совместное применение СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ с кетоконазолом приводило к увеличению системного воздействия олодатерола в 1,7 раза, однако это не влияло на безопасность. Изменений дозирования не требуется.

Фармакокинетические лекарственные взаимодействия

В исследовании лекарственного взаимодействия при применении кетоконазола – сильного двойного ингибитора CYP и P-gp – наблюдалось увеличение системного воздействия олодатерола в 1,7 раза. Одновременное применение кетоконазола в дозе 400 мг один раз в день в течение 14 дней увеличивало значение $C_{\max}$ олодатерола на 66 %, а значение AUC_{0-1} на 68 %. В клинических исследованиях, продолжавшихся до 1 года, при применении СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ в дозах, превышавших рекомендуемую

терапевтическую дозу до двух раз, каких-либо проблем безопасности не наблюдалось.

Коррекция дозы препарата не требуется.

Флуконазол

Одновременное применение флуконазола в дозе 400 мг один раз в день в течение 14 дней не оказывало значимого влияния на системное воздействие олодатерола.

Тиотропий

Одновременное применение тиотропия бромид в дозе 5 мкг (доставляется в виде фиксированной комбинации доз с 10 мкг олодатерола через Респимат) в течение 21 дня не оказывало значимого влияния на системное воздействие олодатерола и наоборот.

Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

Клинических данных о влиянии препарата СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ на беременность нет. В доклинических исследованиях при применении высоких доз олодатерола, в несколько раз превышавших терапевтические дозы, установлены влияния типичные для β_2 -адреномиметиков. Препарат не должен применяться у беременных женщин, если только потенциальная польза для матери не превышает потенциальный риск для плода.

Следует учитывать ингибирующее влияние олодатерола на сократительную способность матки.

Лактация

Клинических данных о влиянии олодатерола у женщин, кормящих грудью, нет. Действующее вещество и/или его метаболиты обнаруживаются в молоке лактирующих крыс, однако неизвестно, проникает ли олодатерол в грудное молоко у человека.

Препарат не должен применяться у кормящих грудью женщин, если только потенциальная польза для матери не превышает потенциальный риск для ребенка.

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.

Нежелательные реакции.

Резюме профиля безопасности

Побочные реакции были выявлены на основании данных, полученных при проведении клинических исследований препарата СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ.

Олодатерол относится к группе β_2 -адреномиметиков длительного действия. Поэтому следует принимать во внимание возможность возникновения нежелательных эффектов,

характерных для всего класса β -адреномиметиков, таких как: тахикардия, аритмия, сердцебиение, ишемия миокарда, стенокардия, гипертензия или гипотензия, тремор, головная боль, нервозность, бессонница, головокружение, сухость во рту, тошнота, мышечный спазм, усталость, недомогание, гипокалиемия, гипергликемия и метаболический ацидоз.

Резюме нежелательных реакций

Частота побочных 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 ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (частота не может быть оценена по доступным данным).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Нечасто: назофарингит

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головокружение

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Частота неизвестна: повышение артериального давления*

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: кожная сыпь

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Редко: артралгия

* Данные побочные реакции не были выявлены в ходе клинических исследований препарата. С вероятностью 95 % частота этих побочных реакций не превышает категорию «нечасто», но может быть ниже.

Описание отдельных нежелательных реакций

Возникновение сыпи может рассматриваться как реакция гиперчувствительности на СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ. Возможны и другие реакции гиперчувствительности (как и в случае местного применения любых всасывающихся препаратов).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

109074, Москва, Славянская площадь, дом 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон:

+7 (495) 698-45-38

+7 (499) 578-02-30

Факс:

+7 (495) 698-15-73

Электронная почта:

pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.ru

Передозировка.

Симптомы

Передозировка олодатерола может привести к выраженным эффектам, типичным для β_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.

Лечение передозировки

Прием СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ должен быть прекращен. Показано поддерживающее и симптоматическое лечение. В серьезных случаях необходима госпитализация. Может рекомендоваться применение β_1 -адреноблокаторов, но только при соблюдении особой осторожности, так как применение этих препаратов может вызвать бронхоспазм.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа: β_2 -адреномиметик длительного действия.

Код АТХ: [R03AC19]

Механизм действия

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 в дыхательных путях. Олодатерол является селективным агонистом β_2 -адренорецепторов длительного действия, характеризуется быстрым началом действия и длительным сохранением эффекта в течение не менее 24 ч. β_2 -адренорецепторы присутствуют не только в гладких мышцах дыхательных путей, но и на поверхности многих других клеток, в том числе в эпителии и эндотелии легких и сердца. Точная функция β_2 -рецепторов в сердце не известна, но их присутствие указывает на возможность влияния на сердце даже высокоселективных β_2 -адренергических агонистов. Установлено, что однократное применение олодатерола в дозах 10, 20, 30 и 50 мкг приводило через 20 мин – 2 ч к увеличению (по сравнению с плацебо) интервала QT (по сравнению с исходным значением), который по мере повышения дозы в среднем возрастал с 1,6 мс (олодатерол в дозе 10 мкг) до 6,5 мс (олодатерол в дозе 50 мкг). Не было обнаружено каких-либо тенденций к изменению средних величин частоты ритма сердца или частоты экстрасистол и их типа в зависимости от величины дозы препарата или от времени.

Клиническая эффективность и безопасность

Исследования показали: применение СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ в дозе 5 мкг один раз в день, утром, приводило к значительному улучшению ($p < 0,0001$) функции легких в течение 5 мин после первой дозы (среднее увеличение ОФВ₁ составляло 0,130 л по сравнению с исходным значением до лечения 1,18 л). Существенное улучшение функции легких сохранялось в течение 24 ч, среднее увеличение AUC₀₋₃ ОФВ₁ составляло 0,162 л по сравнению с плацебо, $p < 0,0001$; среднее увеличение базального (через 24 ч) ОФВ₁ составляло 0,071 л по сравнению с плацебо, $p < 0,0001$.

В двух исследованиях переносимости физической нагрузки было установлено, что СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ по сравнению с плацебо увеличивает время до наступления усталости (соответственно на 14 % $p = 0,0002$ и на 11,8 % $p = 0,0018$). СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ по сравнению с плацебо уменьшает гиперинфляцию легких (функциональную остаточную емкость легких), что приводит к увеличению емкости вдоха в покое и во время осуществления физической нагрузки.

Фармакокинетические свойства.

Абсорбция

Олодатерол быстро всасывается, после ингаляции препарата максимальные концентрации в плазме обычно достигаются 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.

Распределение

Олодатеролу после ингаляционного применения и внутривенного введения свойственна мультикомпарментная кинетика распределения. Объем распределения был высоким – 1110 л, что указывает на обширное распределение препарата в тканях. Связывание олодатерола с белками плазмы человека *in vitro* не зависит от концентрации и составляет примерно 60 %.

Биотрансформация

Олодатерол в значительной степени метаболизируется путем непосредственной глюкуронизации и О-деметилирования метоксилированной части молекулы с последующей конъюгацией. Из шести идентифицированных метаболитов с β_2 -рецепторами связывается только одно неконъюгированное деметилированное производное (SOM 1522), однако, этот метаболит не обнаруживался в плазме после длительного ингаляционного применения препарата в рекомендуемой терапевтической дозе или в дозах, превышавших терапевтическую в 4 раза. В связи с этим считается, что фармакологическое действие обусловлено исключительно самим олодатеролом.

В О-деметилировании олодатерола участвуют цитохром Р450 изоэнзимы CYP2C9 и CYP2C8, и (в незначительной степени) CYP3A4. В образовании глюкуронидов олодатерола участвуют изоформы уридиндифосфатгликозил трансферазы, UGT2B7, UGT1A1, 1A7 и 1A9.

Элиминация

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

Общая меченная изотопом доза, выделявшаяся через почки (включая исходное соединение и все метаболиты), составляла после внутривенного введения 38 %, после приема внутрь 9 %. Общая меченная изотопом доза неизмененного олодатерола, выделявшаяся через почки, 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 с мочой на протяжении интервала дозирования составляла у здоровых добровольцев в период устойчивого состояния фармакокинетики 5-7 % от величины дозы

Изменение дозы СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ в зависимости от массы тела, пола и возраста не требуется.

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с тяжелым поражением почек (клиренс креатинина <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 СТРИВЕРДИРЕСПИМАТ в клинических исследованиях.

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с легким и умеренным поражением печени системное воздействие олодатерола не изменялось. Системное воздействие олодатерола у пациентов с тяжелым поражением печени не изучалось.

Раса

Сравнение фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях, 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 препарата СТРИВЕРДИ РЕСПИМАТ, 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.

Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях эффекты отмечали только при экспозициях, значительно превышающих максимальную экспозицию у человека, что указывает на низкую клиническую значимость таких данных.

Исследования генотоксичности и потенциальной канцерогенности не показали особой опасности для человека. Отмечали повышение частоты развития лейомиомы брыжейки яичника у крыс, лейомиомы и лейомиосаркомы матки у мышей. Это считают эффектом данного класса лекарственных средств при длительном воздействии высоких доз β_2 -агонистов у грызунов. До настоящего времени применение β_2 -агонистов не ассоциировали со злокачественными новообразованиями у человека.

У крыс не отмечали тератогенного действия после ингаляции в дозах до 1054 мкг/кг/сут (≈ 1600 максимальных рекомендованных суточных доз у взрослого

человека при ингаляционном применении (MRHDID, 5 мкг/сут), в расчете на мг/м²). У беременных самок новозеландских белых кроликов, получавших ингаляционно дозу олодатерола 2489 мкг/кг/сут (воздействие > 3500 MRHDID по AUC₀₋₂₄), отмечали фетотоксичность, являвшуюся характерным результатом стимуляции β-адренорецепторов. К ее проявлениям относились очаговые оссификации, укорочение и искривление костей, частичное открытие глаз, расщелина неба и сердечно-сосудистые аномалии. При ингаляционной дозе 974 мкг/кг/сут значимые дефекты отсутствовали (≈1580 MRHDID у взрослых в расчете на мг/м²).

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Перечень вспомогательных веществ.

Бензалкония хлорид;
динатрия эдетат;
лимонная кислота безводная;
вода очищенная.

Несовместимость.

Не применимо.

Срок годности (срок хранения).

3 года.

Использовать в течение 3 месяцев после первой ингаляции.

Особые меры предосторожности при хранении.

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке. Не замораживать.

Условия хранения после первой ингаляции см. в разделе 6.3.

Характер и содержание первичной упаковки.

Ингалятор Респимат в комплекте с картриджем вместимостью 4,5 мл, помещенным в алюминиевый цилиндр. Ингалятор и цилиндр с картриджем с инструкцией по применению в картонной пачке.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

Берингер 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

Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, 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

НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА