

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**  
**Спіолто<sup>®</sup> Респімат<sup>®</sup>**  
**(Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>)**

**Склад:**

*діючі речовини:* тіотропій, олодатерол;

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

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

**Лікарська форма.** Розчин для інгаляції.

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

**Фармакотерапевтична група.**

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

Код АТХ R03A L06.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії

Препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ містить два активні інгредієнти: тіотропій, антагоніст мускаринових рецепторів тривалої дії, та олодатерол,  $\beta_2$ -адреноміметик тривалої дії (LAMA/LABA).

Два активні інгредієнти мають додаткову бронходилатаційну активність через різний механізм дії. Оскільки вважається, що мускаринові рецептори переважають в центральних дихальних шляхах, а  $\beta_2$ -адренорецептори мають високий рівень експресії в периферичних дихальних шляхах, комбінація тіотропію та олодатеролу має забезпечувати оптимальну бронходилатаційну активність в усіх частинах легень.

*Тіотропій*

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

*Олодатерол*

Олодатерол має високу спорідненість і селективність щодо  $\beta_2$ -адренорецепторів людини.

Дослідження *in vitro* показали, що агоністична активність олодатеролу по відношенню до  $\beta_2$ -адренорецепторів в 241 раз перевищує активність по відношенню до  $\beta_1$ -адренорецепторів та в 2299 разів перевищує активність по відношенню до  $\beta_3$ -адренорецепторів.

Олодатерол діє шляхом зв'язування та активації  $\beta_2$ -адренорецепторів після місцевого введення шляхом інгаляції.

Активация  $\beta_2$ -адренорецепторів в дихальних шляхах призводить до стимуляції внутрішньоклітинної аденілциклази, яка бере участь в синтезі циклічного 3,5-аденозинмонофосфату (цАМФ). Підвищення рівня цАМФ викликає бронходилатацію,

розслабляючи гладком'язові клітини в дихальних шляхах. Олодатерол є селективним агоністом  $\beta_2$ -адренорецепторів тривалої дії, характеризується швидким початком дії і тривалим збереженням ефекту впродовж не менше 24 годин.

$\beta$ -адренорецептори поділяються на 3 підвиди:  $\beta_1$ -адренорецептори, які локалізовані в основному на гладких м'язах серця,  $\beta_2$ -адренорецептори – на гладких м'язах дихальних шляхів та  $\beta_3$ -адренорецептори, що містяться в жировій тканині.  $\beta_2$ -агоністи спричиняють бронходилатацію. Незважаючи на те, що  $\beta_2$ -адренорецептор є переважним адренергічним рецептором у гладких м'язах дихальних шляхів, він присутній також і на поверхні багатьох інших клітин, у тому числі в епітелії і ендотелії легень і серця. Точна функція  $\beta_2$ -рецепторів в серці невідома, але їхня присутність вказує на можливість впливу на серце навіть високоселективних  $\beta_2$ -адреноміметиків.

#### Вплив на електрофізіологію серця

##### *Тіотропій*

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

##### *Олодатерол*

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

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

##### *Препарат СПЮЛТО РЕСПІМАТ*

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

##### Клінічна ефективність та безпека

Програма клінічної розробки фази III для препарату СПЮЛТО РЕСПІМАТ включала три рандомізовані подвійно сліпі дослідження:

- два повторних 52-тижневих дослідження у паралельних групах для порівняння препарату СПЮЛТО РЕСПІМАТ з тіотропієм в дозі 5 мкг та олодатеролом в дозі 5 мкг (1029 пацієнтів отримували препарат СПЮЛТО РЕСПІМАТ) [дослідження 1 та 2];

- одне 6-тижневе перехресне дослідження для порівняння препарату СПОЛТО РЕСПІМАТ з тіотропієм в дозі 5 мкг, олодатеролом в дозі 5 мкг та плацебо (139 пацієнтів отримували препарат СПОЛТО РЕСПІМАТ) [дослідження 3].

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

#### Вплив на функцію легень

Під час 52-тижневого дослідження препарат СПОЛТО РЕСПІМАТ, який застосовували 1 раз на добу, вранці, забезпечував чітке покращення показників функції легень через 5 хвилин після прийому першої дози порівняно з тіотропієм в дозі 5 мкг (середнє покращення показника ОФВ<sub>1</sub>: 0,137 л в групі прийому препарату СПОЛТО РЕСПІМАТ порівняно з 0,058 л в групі прийому тіотропію в дозі 5 мкг [ $p < 0,0001$ ] та 0,125 л в групі прийому олодатеролу в дозі 5 мкг [ $p = 0,16$ ]). В обох дослідженнях значне покращення спостерігалось за показниками АUC<sub>0-3h</sub> ОФВ<sub>1</sub> та мінімального ОФВ<sub>1</sub> (мінімальний об'єм форсованого видиху за першу секунду) через 24 тижні (первинні критерії оцінки ефективності для легеневої функції) в групі прийому препарату СПОЛТО РЕСПІМАТ порівняно з групою прийому тіотропію в дозі 5 мкг та групою прийому олодатеролу в дозі 5 мкг.

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

Бронходилатуючий вплив препарату СПОЛТО РЕСПІМАТ порівняно з тіотропієм в дозі 5 мкг та олодатеролом в дозі 5 мкг зберігався впродовж всього 52-тижневого періоду лікування. Препарат СПОЛТО РЕСПІМАТ також покращував ПОШ<sub>вид</sub> (пікова об'ємна швидкість видиху) вранці та ввечері, що визначалось за щоденними записами пацієнтів, порівняно з тіотропієм в дозі 5 мкг та олодатеролом в дозі 5 мкг.

Під час 6-тижневого дослідження препарат СПОЛТО РЕСПІМАТ обумовив значно більшу реакцію ОФВ<sub>1</sub> порівняно з тіотропієм в дозі 5 мкг, олодатеролом в дозі 5 мкг та плацебо ( $p < 0,0001$ ) впродовж повного 24-годинного інтервалу введення.

#### Задишка

Через 24 тижні (дослідження 1 та 2) застосування препарату СПОЛТО РЕСПІМАТ у більшій кількості пацієнтів суттєво знизилась вираженість задишки порівняно з групою прийому тіотропію в дозі 5 мкг (54,9 % порівняно з 50,6 %,  $p = 0,0546$ ) та групою прийому олодатеролу в дозі 5 мкг (54,9 % порівняно з 48,2 %,  $p = 0,0026$ ).

#### Застосування препарату невідкладної допомоги

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

#### Глобальна оцінка пацієнтами

Пацієнти, які приймали препарат СПОЛТО РЕСПІМАТ, відчували більше покращення респіраторного статусу порівняно з пацієнтами, які приймали тіотропій в дозі 5 мкг та

олодатерол в дозі 5 мкг, що вимірювалось за шкалою Глобальної оцінки пацієнтом (дослідження 1 та 2).

#### Загострення

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

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

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

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

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

#### Якість життя, обумовлена станом здоров'я

Препарат СПОЛТО РЕСПІМАТ показав покращення якості життя, обумовленої станом здоров'я, за шкалою респіраторного опитувальника лікарні святого Георгія (РОЛСГ). Через 24 тижні (дослідження 1 та 2) спостерігалось статистично значуще покращення середнього сумарного бала за РОЛСГ в групі прийому препарату СПОЛТО РЕСПІМАТ порівняно з групою прийому тіотропію в дозі 5 мкг та в групі прийому олодатеролу в дозі 5 мкг; покращення спостерігалось за всіма показниками РОЛСГ. У більшість пацієнтів, які приймали препарат СПОЛТО РЕСПІМАТ, спостерігалось клінічно значуще покращення сумарного бала за РОЛСГ (МКВВ (мінімальна клінічно важлива відмінність), визначене як зниження мінімум на 4 пункти від вихідного рівня порівняно з пацієнтами, які приймали тіотропій в дозі 5 мкг (57,5 % порівняно з 48,7 %,  $p = 0,0001$ ) та олодатерол в дозі 5 мкг (57,5 % порівняно з 44,8 %,  $p < 0,0001$ ). У двох додаткових 12-тижневих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях (дослідження 7 та 8) сумарний бал за РОЛСГ через 12 тижнів також був включений як первинна кінцева точка для оцінки якості життя, обумовленої станом здоров'я.

#### Ємність вдиху, ступінь утруднення дихання та фізична витривалість

Вплив препарату СПОЛТО РЕСПІМАТ на ємність вдиху, ступінь утруднення дихання та максимальну фізичну витривалість досліджувався під час трьох рандомізованих подвійно сліпих досліджень у пацієнтів з ХОЗЛ [дослідження 4, 5 та 6].

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

Під час досліджень 4, 5 та 6 препарат СПОЛТО РЕСПІМАТ значно покращив час витривалості при фізичних навантаженнях порівняно з плацебо через 6 тижнів (покращення на 20,9 %,  $p < 0,0001$  та 13,4 %,  $p < 0,0001$  у дослідженнях 4 та 5 відповідно) та 12 тижнів (покращення на 13,8 %,  $p = 0,021$ ; дослідження 6).

#### Діти

Ефективність та безпека застосування препарату СПОЛТО РЕСПІМАТ при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) у дітей не встановлювалися.

#### Фармакокінетика.

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

Тіотропій та олодатерол демонструють лінійну фармакокінетику в терапевтичному діапазоні. Після повторних інгаляцій препарату 1 раз на добу рівноважний стан тіотропію досягається на 7-ий день. Рівноважний стан олодатеролу досягається через 8 днів при інгаляціях 1 раз на добу, а ступінь впливу збільшувався в порівнянні із застосуванням разової дози в 1,8 раза.

#### Абсорбція

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

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

#### Розподіл

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

*Олодатерол* приблизно на 60 % зв'язується з білками плазми та характеризується об'ємом розподілу 1110 л. Олодатерол є субстратом для Р-gp, переносників накопичення OAT1, OAT3 та OST1. Олодатерол не є субстратом для таких переносників накопичення: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OST2 та OST3.

#### Біотрансформація

*Тіотропій.* Ступінь біотрансформації малий. Це підтверджується виведенням з сечею 74 % препарату в незміненому стані після внутрішньовенної дози. Тіотропій як складний ефір неферментативно розпадається до спирту та кислоти (N-метилскопін, дитієнілгліколева кислота відповідно), які не зв'язуються з мускариновими рецепторами. Далі за дослідженнями *in vitro* на мікросомах печінки та гепатоцитах людини тіотропій (< 20 % дози після внутрішньовенного введення) метаболізується шляхом залежного від цитохрому P450 (CYP) 2D6 та 3A4 окиснення та подальшої глутатіонової кон'югації до різних метаболітів фази II.

*Олодатерол* значною мірою метаболізується шляхом безпосередньої глюкуронізації і О-деметилування метоксильованої частини молекули з подальшою кон'югацією. З шести ідентифікованих метаболітів з  $\beta_2$ -рецепторами зв'язується тільки одна некон'югована деметильована похідна. Проте цей метаболіт не виявлявся в плазмі після тривалого інгаляційного застосування препарату в рекомендованій терапевтичній дозі або в дозах, що перевищували терапевтичну в 4 рази. В О-деметилуванні олодатеролу беруть участь цитохрому Р450 ізоензими СYP2C9 і СYP2C8 та (у незначній мірі) СYP3A4, тоді як в утворенні глюкуронідів олодатеролу беруть участь ізоформи уридиндифосфатглікозил трансферази, UGT2B7, UGT1A1, 1A7 і 1A9.

#### Виведення

*Тіотропій*. Загальний кліренс тіотропію у здорових добровольців становить 880 мл/хв. При внутрішньовенному введенні тіотропій здебільшого виводиться в незміненому вигляді з сечею (74 %). Після інгаляції у пацієнтів з ХОЗЛ в рівноважному стані виділення з сечею становить 18,6 % дози, залишок не абсорбується кишечником і виводиться з калом. Нирковий кліренс тіотропію перевищує швидкість клубочкової фільтрації, що вказує на активне виділення в сечу. Ефективний період напіввиведення тіотропію після інгаляції у пацієнтів з ХОЗЛ варіював від 27 до 45 годин.

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

#### Особливі популяції

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

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

#### Раса

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

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

#### Ниркова недостатність

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

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

#### Печінкова недостатність

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

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

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

Підтримуюча бронхолітична терапія для полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

##### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до діючих речовин або до інших компонентів препарату.

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

##### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

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

##### Антихолінергічні засоби

Одночасне застосування тіотропію броміду з іншими антихолінергічними засобами не досліджувалось і тому не рекомендується.

##### Адренергічні препарати

Одночасне застосування інших адренергічних препаратів (самостійно або як частина комбінованої терапії) може посилювати небажані ефекти препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ.

##### Ксантинові похідні, стероїди, сечогінні засоби

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

##### Бета-блокатори

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

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

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

#### Фармакокінетична взаємодія

В ході досліджень взаємодії при одночасному застосуванні флуконазолу як стандартного інгібітору СYP2C9 відповідного впливу на системну дію олодатеролу не спостерігалось.

Одночасне застосування кетоконазолу як потужного Р-gp та інгібітору СYP3A4 призводило до збільшення системної дії олодатеролу приблизно на 70 %. Корекція дози препарату СПОЛТО РЕСПІМАТ не потрібна.

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

#### ***Особливості застосування.***

##### Астма

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

##### Гострий бронхоспазм

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

##### Парадоксальний бронхоспазм

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

##### Антихолінергічна дія, пов'язана з тіотропієм

##### Закритокутова глаукома, гіперплазія передміхурової залози або обструкція шийки сечового міхура

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

##### Симптоми з боку органів зору

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

##### Зубний карієс

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

##### Пацієнти з порушенням функції нирок

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

##### Серцево-судинні ефекти

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

Олодатерол, як і інші  $\beta_2$ -адреноміметики, може мати клінічно значущий вплив на серцево-судинну систему у деяких пацієнтів (почастішання пульсу, підвищення артеріального тиску (АТ) і/або поява відповідних симптомів). У разі виникнення таких ефектів можливе припинення лікування. Крім того, повідомлялося, що  $\beta_2$ -адреноміметики призводили до таких змін ЕКГ, як сплюснення зубця Т і зниження сегмента ST, хоча клінічне значення цих змін невідоме.

$\beta_2$ -адреноміметики тривалої дії слід застосовувати з обережністю пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями, особливо ішемічною хворобою серця, тяжкою серцевою недостатністю, порушенням ритму серця, гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією, артеріальною гіпертензією і аневризмою, пацієнтам із судомними розладами або тиреотоксикозом, пацієнтам із встановленим або підозрюваним подовженням інтервалу QT (наприклад QT > 0,44 сек) та пацієнтам з незвичайними реакціями на симпатоміметичні аміни.

#### Гіпокаліємія

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

#### Гіперглікемія

Інгаляційне застосування високих доз  $\beta_2$ -адреноміметиків може призвести до збільшення рівня глюкози в плазмі крові.

#### Анестезія

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

Препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ не слід застосовувати в комбінації з яким-небудь іншим лікарським засобом, що містить  $\beta_2$ -адреноміметики тривалої дії.

Пацієнтів, що часто застосовують інгаляційні  $\beta_2$ -адреноміметики короткої дії (наприклад 4 рази на добу), необхідно проінформувати про те, що ці препарати використовуються тільки для полегшення гострих симптомів бронхоспазму.

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

#### Підвищена чутливість

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

#### Допоміжні речовини

Бензалконію хлорид може викликати задишку та утруднення дихання. Пацієнти з астмою схильні до підвищеного ризику цих побічних явищ.

***Застосування в період вагітності або годування груддю.***

#### Вагітність

#### Гіотроній

Достатніх даних щодо застосування тіотропію вагітними жінками немає. Дослідження на тваринах не виявили прямого чи непрямого негативного впливу з точки зору репродуктивної токсичності при застосуванні препарату у клінічно значимих дозах.

#### Олодатерол

Клінічних даних про застосування олодатеролу під час вагітності немає. Дані доклінічних досліджень олодатеролу свідчать про ефекти, типові для  $\beta_2$ -адреноміметиків при багаторазовому застосуванні терапевтичних доз.

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

Як і інші  $\beta_2$ -адреноміметики, олодатерол може пригнічувати скорочувальну здатність матки внаслідок релаксуючої дії.

#### Період годування груддю

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

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

#### Фертильність

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

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

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

Запаморочення або затуманення зору може впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Якщо під час лікування препаратом СПІОЛТО РЕСПІМАТ спостерігається запаморочення або затуманення зору, слід утриматися від керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

##### *Дозування*

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

Два вдихи за допомогою інгалятора РЕСПІМАТ містять одну дозу.

##### Дорослі

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

Не слід перевищувати рекомендовану дозу.

##### *Особливі категорії пацієнтів*

##### Пацієнти літнього віку

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

##### Порушення функції печінки та порушення функції нирок

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

##### Порушення функції печінки

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

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

### Порушення функції нирок

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

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

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

### Діти

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

### Спосіб застосування

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

### Інструкція для пацієнта щодо застосування та догляду за інгалятором

Прочитайте уважно інструкцію щодо застосування та догляду за інгалятором перед застосуванням препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ.

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

### Як доглядати за інгалятором

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

### Коли слід придбати новий препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ

- Інгалятор РЕСПІМАТ із препаратом СПІОЛТО РЕСПІМАТ містить 60 інгаляцій (30 доз) при застосуванні згідно з показаннями (дві інгаляції один раз на добу).
- Індикатор дози показує приблизну кількість залишку препарату.
- Коли індикатор доходить до червоної зони шкали, це означає, що розчину залишилось приблизно на 7 днів (14 інгаляцій). Саме тоді необхідно придбати новий препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ.
- Як тільки індикатор дози досягнув кінця червоної шкали, Ваш інгалятор РЕСПІМАТ буде автоматично заблокований – більше немає доз для вивільнення. З цього моменту повернути прозору основу буде неможливо.
- Не пізніше ніж через три місяці після першого використання препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ необхідно викинути, навіть якщо не весь розчин було використано.

### Підготовка до першого застосування

<p><b>1. Видаліть прозору основу</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• • Ковпачок повинен бути закритим.</li> <li>• • Натисніть на запобіжник і в той же час іншою рукою витягніть прозору основу.</li> </ul>	
<p><b>2. Вставте картридж</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вставте вузький кінець картриджа в інгалятор.</li> <li>• Поставте картридж на тверду поверхню та ретельно натисніть, поки він не стане на місце (до характерного клацання).</li> <li>• Не вилучайте картридж після того, як він був встановлений в інгалятор.</li> </ul>	
<p><b>3. Вставте прозору основу</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вставте прозору основу назад на місце до характерного клацання.</li> <li>• Прозору основу не слід більше знімати.</li> </ul>	
<p><b>4. Поверніть</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• • Ковпачок повинен бути закритим.</li> <li>• • Поверніть прозору основу у напрямку стрілок, вказаних на етикетці, до клацання (половина оберту).</li> </ul>	
<p><b>5. Відкрийте</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• • Відкрийте ковпачок повністю.</li> </ul>	
<p><b>6. Натисніть</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Направте інгалятор донизу.</li> <li>• Натисніть кнопку для вивільнення дози.</li> <li>• Закрийте ковпачок.</li> <li>• Повторіть кроки 4–6, доки не з'явиться хмарка аерозолю.</li> <li>• <b>Після появи хмарки аерозолю</b> повторіть ще три рази кроки 4–6.</li> </ul>	

Тепер Ваш інгалятор готовий для застосування. Ці кроки не впливають на кількість наявних доз. Після підготовки Ваш інгалятор розрахований на 60 вдихів (30 доз).

### **Щоденне застосування**

<b>Поверніть</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ковпачок повинен бути закритим.</li><li>• <b>ПОВЕРНІТЬ</b> прозору основу у напрямку стрілок, вказаних на етикетці, до клацання (половина оберту).</li></ul>	
<b>Відкрийте</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Відкрийте ковпачок повністю.</li></ul>	
<b>Натисніть</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Зробіть повний повільний видих.</li><li>• Охопіть щільно губами мундштук, не закриваючи вентиляційного отвору. Спрямуйте інгалятор на задню стінку глотки.</li><li>• Під час виконання повільного глибокого вдиху через рот <b>НАТИСНІТЬ</b> кнопку вивільнення дози та продовжуйте повільно вдихати, поки це буде комфортно.</li><li>• Затримайте дихання на 10 секунд або настільки, наскільки це буде комфортно.</li><li>• Повторіть кроки <b>ПОВЕРНІТЬ, ВІДКРИЙТЕ, НАТИСНІТЬ</b>, щоб отримати загалом 2 інгаляції.</li><li>• Закрийте ковпачок до наступного використання інгалятора.</li></ul>	

### **Діти.**

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

### **Передозування.**

Досвід передозування препаратом СПІОЛТО РЕСПІМАТ є обмеженим. Препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ досліджувався в дозі до 5 мкг / 10 мкг (тіотропій/олодатерол) у пацієнтів з ХОЗЛ та в дозі до 10 мкг / 40 мкг (тіотропій/олодатерол) у здорових суб'єктів; клінічно значущі ефекти не

виявлені. Передозування призводило до виражених антиму斯卡ринових ефектів тіотропію та/або виражених ефектів олодатеролу як  $\beta_2$ -адреноміметика.

#### Симптоми

##### *Передозування тіотропієм з антихолінергічним ефектом*

Високі дози тіотропію можуть викликати антихолінергічні ознаки та симптоми.

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

##### *Передозування олодатеролом, $\beta_2$ -адреноміметиком*

Передозування олодатеролом може призвести до виражених ефектів, типових для  $\beta_2$ -адреноміметиків, наприклад до ішемії міокарда, артеріальної гіпертензії або гіпотензії, тахікардії, аритмії, відчуття серцебиття, запаморочення, нервозності, безсоння, занепокоєння, головного болю, тремору, сухості у роті, м'язового спазму, нудоти, втоми, погіршення самопочуття, гіпокаліємії, гіперглікемії та метаболічного ацидозу.

#### Лікування передозування

Слід припинити застосування препарату СПОЛТО РЕСПІМАТ. Показана підтримуюча і симптоматична терапія. У серйозних випадках потрібна госпіталізація. Можливе застосування кардіоселективних  $\beta_2$ -блокаторів, але тільки при дотриманні особливої обережності, оскільки використання цих препаратів може викликати бронхоспазм.

#### ***Побічні реакції.***

##### Стисла інформація про безпеку лікарського засобу

Багато із зазначених небажаних ефектів можна віднести до антихолінергічних властивостей тіотропію броміду або до  $\beta_2$ -адренергічних властивостей олодатеролу.

##### Зведена таблиця побічних реакцій

Частота розвитку зазначених нижче побічних реакцій, що спостерігалися в групі пацієнтів, які приймали тіотропію в дозі 5 мкг/олодатерол в дозі 5 мкг (5646 пацієнтів), була розрахована на основі зведених даних, отриманих в результаті проведення 8 активних або плацебо-контрольованих клінічних досліджень у паралельних групах у пацієнтів з ХОЗЛ з періодами лікування від 4 до 52 тижнів.

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

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

<b>Інфекції та інвазії</b>	Назофарингіт	невідомо
<b>Порушення з боку обміну речовин та харчування</b>	Зневоднення	невідомо
<b>Порушення з боку нервової системи</b>	Запаморочення	нечасто
	Безсоння	рідко
	Головний біль	нечасто

<b>Порушення з боку органів зору</b>	Затуманення зору	рідко
	Глаукома	невідомо
	Підвищення внутрішньоочного тиску	невідомо
<b>Порушення з боку серця</b>	Фібриляція передсердь	рідко
	Тахікардія	нечасто
	Відчуття серцебиття	рідко
	Суправентрикулярна тахікардія	рідко
<b>Порушення з боку судинної системи</b>	Артеріальна гіпертензія	рідко
<b>Порушення з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння</b>	Кашель	нечасто
	Дисфонія	нечасто
	Ларингіт	рідко
	Фарингіт	рідко
	Носові кровотечі	рідко
	Бронхоспазм	рідко
	Синусит	невідомо
<b>Порушення з боку травного тракту</b>	Сухість у роті	нечасто
	Запор	рідко
	Орофарингеальний кандидоз	рідко
	Гінгівіт	рідко
	Нудота	рідко
	Непрохідність кишечника, що включає паралітичну непрохідність кишечника	невідомо
	Дисфагія	невідомо
	Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба	невідомо
	Глосит	невідомо
	Стоматит	рідко
	Зубний карієс	невідомо
<b>Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин, порушення з боку імунної системи</b>	Підвищена чутливість	рідко
	Ангіоневротичний набряк	рідко
	Кропив'янка	рідко
	Свербіж	рідко
	Анафілактична реакція	невідомо
	Висипання	рідко
	Інфекція шкіри та виразка шкіри	невідомо
	Сухість шкіри	невідомо
<b>Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини</b>	Артралгія	рідко
	Біль у попереку <sup>1</sup>	рідко
	Набряк суглобів	рідко
<b>Порушення з боку нирок та системи сечовиділення</b>	Затримка сечі	рідко
	Інфекція сечовивідних шляхів	рідко
	Розлади сечовипускання	рідко

Системно-органний клас	Побічна реакція	Частота розвитку
------------------------	-----------------	------------------

1

Небажані явища, що спостерігалися на фоні застосування препарату СПОЛТО РЕСПІМАТ, а не при застосуванні кожного компоненту окремо.

#### Опис побічних реакцій

СПОЛТО РЕСПІМАТ поєднує антихолінергічні та  $\beta_2$ -адренергічні властивості завдяки своїм компонентам тіотропію та олодатеролу.

#### *Окремі побічні реакції*

#### Профіль антихолінергічних побічних реакцій

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

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

#### Профіль $\beta$ -адренергічних побічних реакцій

Олодатерол, один з компонентів препарату СПОЛТО РЕСПІМАТ, належить до терапевтичного класу  $\beta_2$ -адреноміметиків тривалої дії. Тому слід брати до уваги можливість виникнення не зазначених вище небажаних ефектів, характерних для усього класу  $\beta_2$ -адреноміметиків, таких як аритмія, ішемія міокарда, стенокардія, артеріальна гіпотензія, тремор, нервозність, м'язовий спазм, втома, нездужання, гіпокаліємія, гіперглікемія та метаболічний ацидоз.

#### *Інші категорії пацієнтів.*

Посилення антихолінергічного впливу може розвиватися зі збільшенням віку.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Працівники закладів охорони здоров'я зобов'язані повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до діючого законодавства.

#### **Термін придатності.** 3 роки.

Термін придатності після першого застосування – 3 місяці.

#### **Умови зберігання.**

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

#### **Упаковка.**

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

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

#### **Виробник.**

Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ./

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

#### **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Бінгер Штрассе 173, 55216 Інгельхайм на Рейні, Німеччина/

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.