

## **Состав**

*действующие вещества:* тиотропий, олодатерол;

1 ингаляция содержит 2,5 мкг тиотропия (в виде бромида моногидрата), 2,5 мкг олодатерола (в виде гидрохлорида);

*вспомогательные вещества:* бензалкония хлорид, натрия эдетат дигидрат, вода очищенная, кислота соляная 1М.

## **Лекарственная форма**

Раствор для ингаляции.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачная бесцветная жидкость для ингаляции.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Адренергические средства в комбинации с антихолинергическими.

Код АТХ R03A L06.

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ содержит два активных ингредиента: тиотропий, антагонист мускариновых рецепторов длительного действия, и олодатерол,  $\beta_2$ -адреномиметик длительного действия.

Два активных ингредиента имеют дополнительную бронходилатационную активность через различный механизм действия. Поскольку считается, что мускариновые рецепторы преобладают в центральных дыхательных путях, а  $\beta_2$ -адренорецепторы имеют высокий уровень экспрессии в периферических дыхательных путях, комбинация тиотропия и олодатерола должна обеспечивать оптимальную бронходилатационную активность во всех частях легких.

### Тиотропий

Тиотропия бромид является специфическим антагонистом мускариновых рецепторов длительного действия. Тиотропий имеет подобное родство с подтипами рецепторов M1-M5. В дыхательных путях тиотропия бромид конкурентно и обратимо связывается с M3-рецепторами бронхиальной гладкой мускулатуры, противодействуя холинергическому (бронхосужающему) влиянию

ацетилхолина, что приводит к расслаблению бронхиальных гладких мышц. Эффект был дозозависимым и длился более 24 часов. Поскольку тиотропий является бронхоселективным N-четвертичным антихолинергиком, при ингаляционном применении он демонстрирует приемлемый терапевтический диапазон до появления системных антихолинергических эффектов.

### *Олодатерол*

Олодатерол имеет высокое сродство и селективность с  $\beta_2$ -адренорецепторами человека.

Исследования *in vitro* показали, что агонистическая активность олодатеролу по отношению к  $\beta_2$ -адренорецепторам в 241 раз превышает активность по отношению к  $\beta_1$ -адренорецепторам и в 2299 раз превышает активность по отношению к  $\beta_3$ -адренорецепторам.

Олодатерол действует путем связывания и активации  $\beta_2$ -адренорецепторов после местного введения путем ингаляции.

Активация  $\beta_2$ -адренорецепторов в дыхательных путях приводит к стимуляции внутриклеточной аденилциклазы, которая участвует в синтезе циклического 3,5-аденозинмонофосфата (цАМФ). Повышение уровня цАМФ вызывает бронходилатацию, расслабляя гладкомышечные клетки в дыхательных путях. Олодатерол является селективным агонистом  $\beta_2$ -адренорецепторов длительного действия, характеризуется быстрым началом действия и длительным сохранением эффекта в течение не менее 24 часов.

$\beta$ -адренорецепторы делятся на 3 подвида:  $\beta_1$ -адренорецепторы, которые локализованы в основном на гладких мышцах сердца,  $\beta_2$ -адренорецепторы - на гладких мышцах дыхательных путей и  $\beta_3$ -адренорецепторы, содержащиеся в жировой ткани.  $\beta_2$ -агонисты вызывают бронходилатацию. Несмотря на то, что  $\beta_2$ -адренорецепторы являются предпочтительным адренорецептором в гладких мышцах дыхательных путей, они присутствуют также и на поверхности многих других клеток, в том числе в эпителии и эндотелии легких и сердца. Точная функция  $\beta_2$ -рецепторов в сердце неизвестна, но их присутствие указывает на возможность влияния на сердце даже высокоселективных  $\beta_2$ -адреномиметиков.

### *Влияние на электрофизиологию сердца*

#### *Тиотропий*

Во время специализированного исследования QT с участием 53 здоровых добровольцев тиотропий в дозе 18 мкг и 54 мкг в виде порошка для ингаляций (то есть в три раза выше терапевтической дозы) в течение 12 дней не вызывал значительного удлинения интервала QT на ЭКГ.

### *Олодатерол*

Влияние олодатерола на интервал QT/QTс на ЭКГ оценивалась в 24 здоровых добровольцев мужского и женского пола в ходе двойного слепого, рандомизированного, плацебо и активно (моксифлоксацин) контролируемого исследования. Установлено, что однократное применение олодатерола в дозах 10, 20, 30 и 50 мкг приводило через 20 минут - 2 часа к увеличению (по сравнению с плацебо) интервала QT (по сравнению с исходным значением), который при повышении дозы в среднем рос с 1,6 мс (олодатерол в дозе 10 мкг) до 6,5 мс (олодатерол в дозе 50 мкг), причем верхний предел двусторонних 90% доверительных интервалов был меньше 10 мс для всех дозировок для индивидуально скорректированного QT (QTсI).

Влияние олодатерола в дозе 5 мкг и 10 мкг на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и сердечный ритм оценивался с помощью непрерывной 24-часовой записи ЭКГ (Холтеровский мониторинг) в подгруппе из 772 пациентов в ходе 48-недельного плацебо-контролируемого исследования фазы III. Не было выявлено тенденций к изменению частоты ритма сердца или частоты экстрасистол и их типа в зависимости от величины дозы препарата или от времени. Изменения экстрасистол от исходного уровня к концу лечения не указывают на достоверную разницу между олодатеролом 5 мкг, 10 мкг и плацебо.

### *Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ*

В двух 52-недельных рандомизированных двойных слепых исследованиях препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ участвовали 5162 пациентов с ХОБЛ. В общем анализе количество пациентов с изменениями интервала QTсF с откорректированным исходным уровнем (коррекция по формуле Fridericia), что составляет > 30 мс через 40 минут после приема дозы на 85, 169 и 365 день, колебалась в пределах 3,1%, 4,7 % и 3,6% в группе приема препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ по сравнению с 4,1%, 4,4%, и 3,6% в группе приема олодатеролу в дозе 5 мкг и 3,4%, 2,3% и 4, 6% в группе приема тиотропия в дозе 5 мкг соответственно.

### *Клиническая эффективность и безопасность*

Программа клинической разработки III фазы для препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ включала три рандомизированные, двойные слепые исследования:

- два повторных 52-недельных исследования в параллельных группах для сравнения препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ с тиотропием в дозе 5 мкг и олодатеролом в дозе 5 мкг (1029 пациентов получали препарат Спиролто Респимат) [исследования 1 и 2];
- одно 6-недельное перекрестное исследование для сравнения препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ с тиотропием в дозе 5 мкг, олодатеролом в дозе 5

мкг и плацебо (139 пациентов получали препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ) [исследования 3].

В ходе этих исследований препараты сравнения, тиотропий в дозе 5 мкг, олодатерол в дозе 5 мкг и плацебо, применялись через ингалятор РЕСПИМАТ.

### *Влияние на функцию легких*

Во время 52-недельного исследования препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ, который применяли один раз в сутки, утром, обеспечивал четкое улучшение показателей функции легких через 5 минут после приема первой дозы по сравнению с тиотропием в дозе 5 мкг (среднее улучшение показателя ОФВ1: 0,137 л в группе приема препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ сравнению с 0,058 л в группе приема тиотропия в дозе 5 мкг [ $p < 0,0001$ ] и 0,125 л в группе приема олодатеролу в дозе 5 мкг [ $p = 0,16$ ]).

В обоих исследованиях значительное улучшение наблюдалось реакции по показателям AUC0-3h ОФВ1 и минимального ОФВ1 (минимальный объем форсированного выдоха за первую секунду) через 24 недели (первичные критерии оценки эффективности для легочной функции) в группе приема препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ по сравнению с группой приема тиотропия в дозе 5 мкг и группой приема олодатерола в дозе 5 мкг.

У пациентов с большей степенью возвратности на исходном уровне в целом наблюдалась лучшая бронходилатирующая реакция на препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ, чем у пациентов с меньшей степенью возвратности на исходном уровне.

Бронходилатирующим влиянием препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ по сравнению с тиотропием в дозе 5 мкг и олодатеролом в дозе 5 мкг сохранялся в течение всего 52-недельного периода лечения. Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ также улучшал ПОШвид (пиковая объемная скорость выдоха) утром и вечером, что определялось по ежедневным записям пациентов по сравнению с Тиотропием в дозе 5 мкг и олодатеролом в дозе 5 мкг.

Во время 6-недельного исследования препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ обусловил значительно большую реакцию ОФВ1 по сравнению с тиотропием в дозе 5 мкг, олодатеролом в дозе 5 мкг и плацебо ( $p < 0,0001$ ) в течение полного 24-часового интервала введения.

### *Одышка*

Через 24 недели (исследование 1 и 2) применение препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ у большего числа пациентов существенно снизилась выраженность одышки по сравнению с группой приема тиотропия в дозе 5 мкг (54,9% по

сравнению с 50,6%,  $p = 0,0546$ ) и группой приема олодатерола в дозе 5 мкг (54,9% по сравнению с 48,2%,  $p = 0,0026$ ).

#### *Применение препарата неотложной помощи*

Пациенты, принимавшие препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ, реже использовали в дневное и ночное время препарат неотложной помощи (сальбутамол) по сравнению с пациентами, которые принимали тиотропий в дозе 5 мкг и олодатерол в дозе 5 мкг (среднее количество случаев применения дневного препарата неотложной помощи в группе приема препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ составляет 0,76 случая на сутки по сравнению с 0,97 случая на сутки в группе приема тиотропия в дозе 5 мкг и 0,87 случая на сутки в группе приема олодатеролу в дозе 5 мкг,  $p < 0,0001$ ; среднее количество случаев применения в ночное время препарата неотложной помощи в группе приема препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ составляет 1,24 случая на сутки по сравнению с 1,69 случая на сутки в группе приема тиотропия в дозе 5 мкг и 1,52 случая на сутки в группе приема олодатерола в дозе 5 мкг,  $p < 0,0001$ ) (исследование 1 и 2).

#### *Глобальная оценка пациентами*

Пациенты, принимавшие препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ, чувствовали больше улучшение респираторного статуса по сравнению с пациентами, которые принимали тиотропий в дозе 5 мкг и олодатерол в дозе 5 мкг, что измерялось по шкале глобальной оценки пациентом (исследование 1 и 2).

#### *Обострение*

Тиотропий в дозе 5 мкг ранее демонстрировал клинически значимое снижение риска развития обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо. Обострения ХОБЛ включены как дополнительная конечная точка во время проведения 52-недельных основных исследований (исследования 1 и 2). В базе сводных данных процент пациентов, у которых наблюдался минимум один случай обострения ХОБЛ умеренной/тяжелой степени, составил 27,7% в группе приема препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ и 28,8% в группе приема тиотропия в дозе 5 мкг ( $p = 0,39$ ). Для этих исследований не был разработан специальный дизайн для оценки влияния методики лечения на течение обострения ХОБЛ.

В ходе годовалого рандомизированного двойного слепого клинического испытания с активным контролем в параллельных группах (исследование 9) сравнивали влияние препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ и тиотропия 5 мкг на обострение ХОБЛ. Как сопутствующее лечение были разрешены все респираторные препараты, например бета-агонисты быстрого действия, ингаляционные кортикостероиды и ксантины, но кроме антихолинэргиков, бета-агонистов длительного действия и их комбинаций. Первичной конечной точкой была летняя частота обострений ХОБЛ средней и тяжелой степени (3939

пациентов получали СПИОЛТО РЕСПИМАТ и 3941 пациент получал тиотропий 5 мкг).

Большинство пациентов составляли мужчины (71,4%) европеоидной расы (79,3%). Средний возраст составил 66,4 года, средний ОФВ1 после бронходилатации - 1,187 л (СВ0,381) и 29,4% пациентов имели клинически важные сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе.

Обострения ХОБЛ средней и тяжелой степени определялись как «комплекс явлений/симптомов со стороны нижних дыхательных путей (повышение частоты или возникновения), связанных с основным ХОБЛ, продолжительностью три дня или больше, что требует назначения антибиотиков и/или системных стероидов, и/или госпитализации».

Лечение препаратом СПИОЛТО РЕСПИМАТ обусловило снижение годовой частоты обострений ХОБЛ средней и тяжелой степени на 7% по сравнению с тиотропием 5 мкг (отношение рисков (ОР) 0,93, 99% доверительный интервал (ДИ), 0,85-1,02,  $p = 0,0498$ ). Исследование не достигало  $p < 0,01$  - предварительно определенного уровня достоверности.

#### *Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья*

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ показал улучшение качества жизни, обусловленного состоянием здоровья, по шкале респираторного опросника больницы святого Георгия (РОЛСГ). Через 24 недели (исследование 1 и 2) наблюдалось статистически значимое улучшение среднего суммарного балла по РОЛСГ в группе приема препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ сравнению с группой приема тиотропия в дозе 5 мкг и в группе приема олодатеролу в дозе 5 мкг улучшение наблюдалось по всем показателям РОЛСГ.

У большинства пациентов, принимавших препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ, наблюдалось клинически значимое улучшение суммарного балла по РОЛСГ (МКВВ (минимальная клинически важное отличие), определенное как снижение минимум на 4 пункта от исходного уровня по сравнению с пациентами, которые принимали тиотропий в дозе 5 мкг (57,5% по сравнению с 48,7%,  $p = 0,0001$ ) и олодатерол в дозе 5 мкг (57,5% по сравнению с 44,8%,  $p < 0,0001$ ).

В двух дополнительных 12-недельных плацебо-контролируемых клинических исследованиях (исследование 7 и 8) суммарный балл по РОЛСГ через 12 недель также был включен как первичная конечная точка для оценки качества жизни, обусловленной состоянием здоровья.

Емкость вдоха, степень затруднения дыхания и физическая выносливость

Влияние СПИОЛТО РЕСПИМАТ на емкость вдоха, степень затруднения дыхания и максимальную физическую выносливость исследовался во время трех рандомизированных двойных слепых исследований у пациентов с ХОБЛ [исследования 4, 5 и 6].

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ значительно улучшил емкость вдоха в состоянии покоя через 2 часа после приема дозы по сравнению с тиотропием в дозе 5 мкг (0,114 л,  $p < 0,0001$ , исследования 4, 0,088 л,  $p = 0,0005$ ; исследования 5), олодатеролом в дозе 5 мкг (0,119 л,  $p < 0,0001$ , исследования 4, 0,080 л,  $p = 0,0015$ ; исследования 5) и плацебо (0,244 л,  $p < 0,0001$ ; исследование 4, 0,265 л,  $p < 0,0001$ , исследования 5) через 6 недель.

Во время исследований 4, 5 и 6 препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ значительно улучшил время выносливости при физических нагрузках по сравнению с плацебо через 6 недель (улучшение на 20,9%,  $p < 0,0001$  и 13,4%,  $p < 0,0001$  в исследованиях 4 и 5 соответственно) и 12 недель (улучшение на 13,8%,  $p = 0,021$ ; исследования 6).

### *Дети*

Эффективность и безопасность препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ при хроническом обструктивном заболевании легких (ХОБЛ) у детей не устанавливались.

### **Фармакокинетика**

При применении тиотропия и олодатерола в комбинации в форме для ингаляций фармакокинетические параметры обоих компонентов были аналогичны тем, которые наблюдались при приеме каждого активного компонента в отдельности. Тиотропий и олодатерол демонстрируют линейную фармакокинетiku в терапевтическом диапазоне. После повторных ингаляций препарата один раз в сутки равновесное состояние тиотропия достигается на седьмой день. Равновесное состояние олодатерола достигается через 8 дней при ингаляциях один раз в сутки, а степень влияния увеличивался по сравнению с применением разовой дозы в 1,8 раза.

### *Абсорбция*

*Тиотропий.* При ингаляции здоровыми добровольцами молодого возраста данные по выведению с мочой показывают, что примерно 33% дозы ингаляции через ингалятор РЕСПИМАТ попадает в системный кровоток. Пероральные растворы тиотропия бромидом характеризуются абсолютной биодоступностью в пределах 2-3%. Концентрация тиотропия в плазме крови достигает максимального уровня через 5-7 минут после ингаляции через ингалятор РЕСПИМАТ.

*Олодатерол.* У здоровых добровольцев после ингаляции препарата биодоступность олодатерола составляла около 30%, тогда как биодоступность олодатерола после применения внутрь в виде раствора была ниже 1%. Концентрация олодатерола в плазме крови достигает максимального уровня обычно в течение 10-20 минут после ингаляции через ингалятор РЕСПИМАТ.

### *Распределение*

Тиотропий на 72% связывается с белками плазмы и характеризуется объемом распределения 32 л/кг. Исследования на крысах показали, что тиотропий не проникает через гематоэнцефалический барьер в значительной степени. Олодатерол примерно на 60% связывается с белками плазмы и характеризуется объемом распределения 1110 л. Олодатерол является субстратом для Р-gp, переносчиков накопления OAT1, OAT3 и OCT1. Олодатерол не является субстратом для таких переносчиков накопления: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 и OCT3.

### *Метаболизм*

*Тиотропий.* Степень биотрансформации мал. Это подтверждается выводом с мочой 74% препарата в неизмененном состоянии после внутривенной дозы. Тиотропий как эфир неферментативно распадается до спирта и кислоты (N-метилскопин, дитиенилгликолева кислота соответственно), которые не связываются с мускариновыми рецепторами. Далее по исследованиям *in vitro* на микросомах печени и гепатоцитах человека тиотропий (<20% дозы после внутривенного введения) метаболизируется путем зависимого от цитохрома P450 (CYP) 2D6 и 3A4 окисления и последующей глутатионовой конъюгации в различных метаболитах фазы II в.

Олодатерол значительной степенью метаболизируется путем непосредственного глюкуронирования и О-деметиличивания метоксилированной части молекулы с последующей конъюгацией. С шести идентифицированных метаболитов с  $\beta$ 2-рецепторами связывается только одна неконъюгированная деметиличиванная производная. Однако, этот метаболит не обнаруживался в плазме после длительного ингаляционного применения препарата в рекомендуемой терапевтической дозе или в дозах, превышающих терапевтическую в 4 раза. В В-деметиличивания олодатерола участвуют цитохром P450 изоэнзимы CYP2C9 и CYP2C8 и (в незначительной степени) CYP3A4, тогда как в образовании глюкуронидов олодатерола участвуют изоформы уридиндифосфатгликозилтрансферазы, UGT2B7, UGT1A1, 1A7 и 1A9.

### *Вывод*

*Тиотропий.* Общий клиренс тиотропия у здоровых добровольцев составляет 880 мл/мин. При внутривенном введении тиотропий основном выводится в



неизмененном виде с мочой (74%). После ингаляции пациентов с ХОБЛ в равновесном состоянии выделение с мочой составляет 18,6% дозы, остаток не абсорбируется кишечником и выводится с калом. Почечный клиренс тиотропия превышает скорость клубочковой фильтрации, что указывает на активное выделение с мочой. Эффективный период полувыведения тиотропия после ингаляции пациентов с ХОБЛ варьировал от 27 до 45 часов.

*Олодатерол.* Общий клиренс олодатерола у здоровых добровольцев составляет 872 мл/мин, а почечный клиренс - 173 мл/мин. После внутривенного введения [14C] -меченого олодатерола 38% радиоактивной дозы было восстановлено в моче и 53% в кале. Количество неизмененного олодатерола, восстановленного в моче после введения, составляла 19%. После приема внутрь только 9% радиоактивной дозы (0,7% неизмененного олодатерола) было восстановлено в моче, тогда как основная часть была восстановлена в кале (84%). Более 90% дозы препарата выводилось после введения в течение 5 дней и после приема внутрь - в течение 6 дней. После ингаляционного применения препарата экскреция неизмененного олодатерола с мочой в течение интервала дозирования составляла у здоровых добровольцев 5-7% от величины дозы. Концентрации олодатерола в плазме крови после ингаляции снижаются многофазно; терминальный период полувыведения составляет примерно 45 часов.

#### *Особые популяции*

*Тиотропий.* Как ожидается для всех препаратов, выводимых в основном почками, пожилой возраст пациента ассоциировался со снижением почечного клиренса тиотропия с 347 мл/мин у пациентов с ХОБЛ в возрасте <65 лет до 275 мл/мин у пациентов с ХОБЛ в возрасте ≥65 лет. Этот фактор не приводил к соответствующему увеличению значения AUC<sub>0-6, ss</sub> или C<sub>max, ss</sub>.

*Олодатерол.* Фармакокинетический мета-анализ с использованием данных, полученных во время 2 контролируемых клинических исследований с участием 405 пациентов с ХОБЛ и 296 пациентов с астмой, показал, что коррекция дозы в зависимости от возраста, пола и массы тела пациента не требуется, учитывая системное влияние олодатерола .

#### *Раса*

*Олодатерол.* Сравнение фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях, выявило тенденцию к более высокому системному действию олодатерола у пациентов японской национальности и других представителей монголоидной расы по сравнению с пациентами европеоидной расы.

В клинических исследованиях олодатеролу, что применялся в дозах,

превышающих рекомендованную терапевтическую дозу в 2 раза, в течение более одного года, у пациентов европеоидной и монголоидной расы никаких оговорок относительно безопасности установлено не было.

#### *Почечная недостаточность*

*Тиотропий*. После ингаляций тиотропия один раз в сутки до получения состояния равновесия у пациентов с ХОБЛ с легким нарушением функции почек (CLCR 50-80 мл/мин) наблюдалось незначительное увеличение AUC<sub>0-6</sub>, ss (увеличение от 1,8 до 30%) и аналогичное C<sub>max</sub>, ss сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (CLCR > 80 мл / мин). У пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (CLCR <50 мл/мин) введение тиотропия привело к удвоению плазменных концентраций (рост AUC<sub>0-4h</sub> на 82% и значение C<sub>max</sub> на 52%) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, что подтверждалось результатами наблюдений после ингаляций сухого порошка.

*Олодатерол*. Клинически релевантного увеличения системного воздействия у пациентов с нарушением функции почек не наблюдалось.

#### *Печеночная недостаточность*

*Тиотропий*. Печеночная недостаточность не имеет существенного влияния на фармакокинетику тиотропия. Тиотропий выводится преимущественно почками (74% у здоровых добровольцев) и путем простого неферментативного расщепления эфира на неактивные продукты.

*Олодатерол*. Подтверждений разницы в выводе олодатеролу (а также в связывании белков) между пациентами с легким или умеренным нарушением функции печени и здоровыми добровольцами не было. Исследование с участием пациентов с тяжелым нарушением функции печени не проводилось.

### **Показания**

Поддерживающая бронхолитическая терапия для облегчения симптомов у взрослых пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОБЛ).

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к действующим веществам или другим компонентам препарата.

Повышенная чувствительность к атропину или его производным, например к ипратропию или окситропию в анамнезе.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Несмотря на то, что специальные исследования взаимодействия *in vivo* препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ с другими лекарственными средствами не проводились, СПИОЛТО РЕСПИМАТ применяли совместно с другими препаратами, которые применяются в лечении ХОБЛ, включая симпатомиметики бронходилататоры короткого действия и ингаляционные кортикостероиды, без клинических признаков взаимодействия между лекарственными средствами .

### *Антихолинергические средства*

Одновременное применение тиотропия бромида с другими антихолинергическими средствами не исследовалось и поэтому не рекомендуется.

### *Адренергические препараты*

Одновременное применение других адренергических препаратов (самостоятельно или как часть комбинированной терапии) может усиливать нежелательные эффекты препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ.

### *Ксантиновые производные, стероиды, мочегонные средства*

Одновременное применение ксантиновых производных, стероидов или мочегонных средств (не относящихся к группе калийсберегающих) может усиливать гипокалиемический эффект адреномиметиков (см. раздел «Особенности применения»).

### *Бета-блокаторы*

Бета-адреноблокаторы могут ослаблять эффект олодатерола или противодействовать ему. В этом случае предпочтение отдается применению кардиоселективных бета-блокаторов, хотя и они должны применяться с осторожностью.

### *Ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты и лекарственные средства, которые могут удлинять интервал QT*

Ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты или другие лекарственные средства, которые могут удлинять интервал QT, могут усиливать влияние препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ на сердечно-сосудистую систему.

### *Фармакокинетическое взаимодействие*

В ходе исследований взаимодействия при одновременном применении флуконазола в качестве стандартного ингибитора CYP2C9 соответствующего влияния на системное действие олодатерола не наблюдалось.

Одновременное применение кетоконазола как мощного Р-gp и ингибитора CYP3A4 приводило к увеличению системного действия олодатеролу примерно на 70%. Коррекция дозы СПИОЛТО РЕСПИМАТ не нужна.

Исследования *in vitro* показали, что олодатерол не ингибирует энзимы CYP или транспортеры препаратов в концентрациях в плазме крови, достигаются в клинической практике.

## **Особенности применения**

### *Астма*

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ не следует применять больным астмой. Эффективность и безопасность препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ при астме не исследовали.

### *Острый бронхоспазм*

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ не предназначен для лечения острых эпизодов бронхоспазма, то есть как средство скорой помощи.

### *Парадоксальный бронхоспазм*

Применение препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ, как и других ингаляционных лекарственных средств, может привести к парадоксальному бронхоспазму, иногда может представлять угрозу жизни. В случае развития парадоксального бронхоспазма следует немедленно прекратить применение препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ и назначить альтернативную терапию.

### *Антихолинергическое действие, связанное с тиотропием*

#### *Глаукома, гиперплазия предстательной железы или обструкция шейки мочевого пузыря*

Учитывая антихолинергическую активность тиотропия, препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ следует применять с осторожностью пациентам с закрытоугольной глаукомой, гиперплазией предстательной железы или обструкцией шейки мочевого пузыря.

### *Симптомы со стороны органов зрения*

Пациентов следует проинструктировать о недопустимости попадания аэрозоля в глаза, поскольку это может привести к преципитации или ухудшению закрытоугольной глаукомы, боли или дискомфорта в глазах, временной нечеткости зрения, ощущение появления ореола или цветных пятен перед глазами в сочетании с покраснением глаза в виде гиперемии конъюнктивы или отека роговицы. При появлении указанных симптомов в любой комбинации следует сразу же прекратить применение препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ и

немедленно обратиться за медицинской помощью.

### *Зубной кариес*

Сухость слизистой оболочки ротовой полости, что наблюдается при лечении антихолинэргическими средствами, может в долгосрочной перспективе быть связана с зубным кариесом.

### *Пациенты с нарушением функции почек*

Поскольку повышение концентрации тиотропия в плазме крови наблюдается у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина  $\leq 50$  мл/мин.), Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ можно применять только в случае, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск. Данные о длительном применении препарата пациентами с тяжелым нарушением функции почек отсутствуют (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»).

### *Сердечно-сосудистые эффекты*

Опыт применения препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе в течение предыдущего года, нестабильной или опасной для жизни сердечной аритмией, что госпитализированы с сердечной недостаточностью в течение предыдущего года или с диагнозом пароксизмальной тахикардии ( $> 100$  ударов в минуту), ограничен, поскольку эти пациенты не допускались к клиническим испытаниям. Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ следует применять с осторожностью таким пациентам.

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

$\beta_2$ -адреномиметики длительного действия следует применять с осторожностью пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно ишемической болезнью сердца, тяжелой сердечной недостаточностью, нарушением ритма сердца, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, артериальной гипертензией и аневризмой, пациентам с судорожными расстройствами или тиреотоксикозом, пациентам с установленным или подозреваемым удлинением интервала QT (например  $QT > 0,44$  сек) и пациентам с необычными реакциями на симпатомиметики амины.

### *Гипокалиемия*

β-адренергические агонисты у некоторых пациентов могут вызвать существенную гипокалиемию, что создает предпосылки для возникновения нежелательных воздействий на сердечно-сосудистую систему. Снижение уровня калия в сыворотке обычно кратковременное и не требует коррекции. У пациентов с тяжелой ХОБЛ гипокалиемия может усиливаться гипоксией и сопутствующим лечением (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), что может повышать риск развития аритмий.

### *Гипергликемия*

Ингаляционное применение высоких доз β2-адреномиметиков может привести к увеличению уровня глюкозы в плазме крови.

### *Анестезия*

Следует соблюдать осторожность при плановой операции с применением галогенированных углеводородных анестетиков за повышенной возможностью неблагоприятных сердечных последствий при использовании бронходилататоров на основе β-агонистов.

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ не следует применять в комбинации с каким-либо другим лекарственным средством, содержащим β2-адреномиметики длительного действия.

Пациентов, которые часто применяют ингаляционные β2-адреномиметики короткого действия (например 4 раза в сутки), необходимо проинформировать о том, что эти препараты используются только для облегчения острых симптомов бронхоспазма.

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ следует применять не чаще одного раза в сутки.

### *Повышенная чувствительность*

после применения препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ возможно развитие реакций гиперчувствительности немедленного типа (как и при использовании любых лекарственных средств).

### *Вспомогательные вещества*

Бензалкония хлорид может вызвать одышку и затруднение дыхания. Пациенты с астмой подвержены повышенному риску этих побочных явлений.

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Исследований по способности влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами не проводилось.

Головокружение или помутнение зрения может влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами. Если во время лечения СПИОЛТО РЕСПИМАТ наблюдается головокружение или помутнение зрения, следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с другими механизмами.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### Беременность

#### *Тиотропий*

Достаточных данных относительно применения тиотропия беременными женщинами нет. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного негативного влияния с точки зрения репродуктивной токсичности при применении препарата в клинически значимых дозах.

#### *Олодатерол*

Клинических данных о применении олодатерола во время беременности нет. Данные доклинических исследований олодатерола свидетельствуют об эффектах, типичных для  $\beta_2$ -адреномиметиков при многократном применении терапевтических доз.

В качестве меры пресечения рекомендуется избегать применения препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ во время беременности.

Как и другие  $\beta_2$ -адреномиметики, олодатерол может подавлять сократительную способность матки вследствие релаксирующего действия.

### Период кормления грудью

Клинических данных о влиянии тиотропия и/или олодатерола во время кормления грудью нет.

Решение о продлении/прекращении кормления грудью или о продлении/прекращении терапии препаратом СПИОЛТО РЕСПИМАТ следует принимать принимая во внимание преимущества кормления грудью для ребенка и преимущества терапии препаратом для матери.

### Фертильность

Клинические данные о влиянии тиотропия и олодатерола или комбинации этих компонентов на фертильность отсутствуют. Результаты доклинических исследований, проводившихся для каждого компонента (тиотропия и олодатерола) отдельно, свидетельствуют об отсутствии негативного влияния на фертильность.

## **Способ применения и дозы**

### *Способ применения*

Лекарственное средство предназначено только для ингаляционного применения. Картридж можно использовать только с ингаляционным устройством РЕСПИМАТ.

Два вдоха с помощью ингалятора РЕСПИМАТ содержат одну дозу.

### *Взрослые*

Рекомендуемая доза составляет 5 мкг тиотропия и 5 мкг олодатерола в виде двух вдохов с помощью ингалятора РЕСПИМАТ один раз в сутки в одно и то же время суток.

Не следует превышать рекомендуемую дозу.

### *Особые категории пациентов*

#### *Пациенты пожилого возраста*

Пациенты пожилого возраста могут применять препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ в рекомендованной дозе.

#### *Нарушение функции печени и нарушение функции почек*

Препарат Спиолто Респимат содержит тиотропий, который выводится преимущественно почками, и олодатерол, который метаболизируется в печени.

#### *Нарушение функции печени*

Пациенты с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести могут применять препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ в рекомендованной дозе. Нет данных относительно применения олодатерола пациентам с тяжелым нарушением функции печени.

#### *Нарушение функции почек*

Пациенты с нарушением функции почек могут применять препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ в рекомендованной дозе.

По применению препарата пациентам с нарушением функции почек умеренной и тяжелой степени (клиренс креатинина  $\leq$  50 мл/мин.) См. разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства».

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ содержит олодатерол. Опыт применения олодатерола пациентам с тяжелым нарушением функции почек ограничен.

### *Дети*

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ не назначают детям (в возрасте до 18 лет).

### *Способ применения*

Для обеспечения надлежащего применения лекарственного средства врач или



другой специалист здравоохранения должен продемонстрировать пациенту, как применять ингалятор.

### Инструкция для пациента по применению и уходу за ингалятором

1. Прочитайте внимательно инструкцию по применению и уходу за ингалятором перед применением СПИОЛТО РЕСПИМАТ.
2. Если ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ не использовалось более 7 дней, перед применением следует направить его вниз и нажать 1 раз на кнопку для высвобождения дозы.
3. Если ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ не использовалось более 21 день, повторите шаги 4-6 «Подготовка к первому использования», пока не появится облако аэрозоля. Затем повторите шаги 4-6 еще три раза. Не прикасайтесь элемента для прокола внутри прозрачной основы.

### Как ухаживать за ингалятором

1. Чистить мундштук, в том числе металлическую часть внутри мундштука, необходимо только влажной салфеткой из ткани или тканью реже одного раза в неделю.
2. Любая минимальное изменение цвета мундштука не влияет на функционирование Вашего ингалятора СПИОЛТО РЕСПИМАТ.
3. При необходимости протрите снаружи ингалятор влажной салфеткой из ткани.

### Когда следует приобрести новый ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ

1. Ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ содержит 60 вдохов (30 доз) при применении по показаниям (два вдоха один раз в сутки).
2. Индикатор дозы показывает приблизительное количество остатка препарата. Когда индикатор доходит до красной зоны шкалы, это означает, что раствора осталось примерно на 7 дней (14 вдохов). Именно тогда необходимо приобрести новый ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ.
3. Как только индикатор дозы достиг конца красной шкалы, Ваш ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ будет автоматически заблокирован - больше нет доз для высвобождения. С этого момента вернуть прозрачную основу будет невозможно.

Не позднее чем через три месяца после первого использования ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ необходимо выбросить, даже если не весь раствор был использован.

### **Подготовка ингаляционного устройства СПИОЛТО РЕСПИМАТ к первому применению**

## 1. Удалите прозрачную основу

- Колпачок должен быть закрытым.
- Нажмите на предохранитель и в то же время другой рукой вытяните прозрачную основу.

## 2. Вставьте картридж

- Вставьте узкий конец картриджа в ингалятор.
- Поставьте картридж на твердую поверхность и тщательно нажмите, пока он не встанет на место (до характерного щелчка).
- Или извлекать картридж после того, как он был установлен в ингалятор.

## 3. Установите прозрачную основу.

- Вставьте прозрачную основу обратно на место до характерного щелчка.
- Прозрачную основу не следует больше снимать

## 4. Поверните

- Колпачок должен быть закрытым.
- Поверните прозрачную основу в направлении стрелок, указанных на этикетке, до щелчка (половина оборота).

## 5. Откройте

- Откройте крышку полностью.

## 6. Нажмите

- Поверните ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ вниз.
- Нажмите кнопку для высвобождения дозы.
- Закройте крышку.
- Повторите шаги 4 - 6, пока не появится облако аэрозоля.
- После появления облака аэрозоля повторите еще три раза шаги 4 - 6.

Теперь Ваш ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ готов к применению. Эти шаги не влияют на количество имеющихся доз. После подготовки Ваш ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ рассчитан на 60 вдохов (30 доз).

## **Ежедневное применение ингалятора СПИОЛТО РЕСПИМАТ**

## *Поверните*

- Колпачок должен быть закрытым.
- Поверните прозрачную основу в направлении стрелок, указанной на этикетке, до щелчка (половина оборота).

## *Откройте*

- Откройте колпачок полностью

## *Нажмите*

- Сделайте полный медленный выдох.
- Охватите плотно губами мундштук, не закрывая вентиляционного отверстия. Направьте ингалятор на заднюю стенку глотки.
- Во время выполнения медленного глубокого вдоха через рот **НАЖМИТЕ** кнопку выброса дозы и продолжайте медленно вдыхать пока это будет комфортно.
- Задержите дыхание на 10 секунд или настолько, насколько это будет комфортно.
- Повторите шаги **ПОВЕРНИТЕ, ОТКРОЙТЕ, НАЖМИТЕ** чтобы получить всего 2 ингаляции.
- Закройте крышку до следующего использования ингалятора.

## **Дети**

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ не применять детям (в возрасте до 18 лет).

## **Передозировка**

Опыт передозировки СПИОЛТО РЕСПИМАТ ограничен. Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ исследовался в дозе до 5 мкг/10 мкг (тиотропий/олодатерол) у пациентов с ХОБЛ и в дозе до 10 мкг/40 мкг (тиотропий/олодатерол) у здоровых пациентов; клинически значимые эффекты не обнаружены. Передозировка приводила к выраженным антимускариновым эффектам тиотропия и/или выраженным эффектам олодатерола как  $\beta$ 2-адреномиметиков.

## *Симптомы*

### Передозировка Тиотропия с антихолинергическим эффектом

Высокие дозы тиотропия могут вызвать антихолинергические признаки и симптомы.

Однако не наблюдалось системных антихолинергических побочных эффектов у здоровых добровольцев после разовой ингаляции дозы до 340 мкг тиотропия

бромид. Дополнительно никаких существенных побочных эффектов, кроме сухости слизистых оболочек ротовой полости / горла и носовой полости, не наблюдалось после 14 дней применения при дозировке до 40 мкг тиотропия, раствора для ингаляций, у здоровых добровольцев, за исключением явного уменьшения выделения слюны после 7 дня применения.

#### Передозировка олодатеролу, $\beta_2$ -адреномиметик

Передозировка олодатеролу может привести к выраженным эффектам, типичных для  $\beta_2$ -адреномиметиков, например, к ишемии миокарда, артериальной гипертензии или гипотензии, тахикардии, аритмии, сердцебиению, головокружению, нервозности, бессоннице, беспокойству, головной боли, тремору, сухости во рту, мышечному спазму, тошноте, усталости, ухудшению самочувствия, гипокалиемии, гипергликемии и метаболического ацидоза.

#### Лечение передозировки

Следует прекратить применение препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ. Показана поддерживающая и симптоматическая терапия. В серьезных случаях требуется госпитализация. Возможно применение кардиоселективных  $\beta_2$ -блокаторов, но только при соблюдении особой осторожности, так как использование этих препаратов может вызвать бронхоспазм.

### **Побочные реакции**

Краткая информация о безопасности лекарственного средства

Многие из указанных побочных эффектов можно отнести к антихолинергическим свойствам тиотропия бромид или к  $\beta_2$ -адренорецепторов свойств олодатеролу.

#### *Сводная таблица побочных реакций*

Частота развития указанных ниже побочных реакций, которые наблюдались в группе пациентов, принимавших тиотропий в дозе 5 мкг/олодатерол в дозе 5 мкг (5646 пациентов), была рассчитана на основе сводных данных, полученных в результате проведения 8 активных или плацебо-контролируемых клинических исследований в параллельных группах у пациентов с ХОБЛ с периодами лечения от 4 до 52 недель.

В таблице указаны побочные реакции, которые наблюдались во время проведения всех клинических исследований препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ, также включены все побочные реакции, о которых сообщалось ранее при лечении каждым из компонентов препарата в отдельности.

#### *Критерии оценки частоты развития побочных реакций:*

очень часто ( $\geq 1 / 10$ ); часто ( $\geq 1 / 100 - < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1 / 1000 - < 1/100$ ); редко

( $\geq 1 / 10\ 000$  -  $< 1 / 10\ 000$ ) очень редко ( $< 1 / 10\ 000$ ), неизвестно (нельзя определить по имеющимся данным).

| Системно-органный класс                                                | Побочная реакция                  | Частота развития |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| Инфекции и инвазии                                                     | Назофарингит                      | неизвестно       |
| Со стороны обмена веществ и питания                                    | Обезвоживание                     | неизвестно       |
| Со стороны нервной системы                                             | Головокружение                    | нечасто          |
|                                                                        | Бессонница                        | редко            |
|                                                                        | Головная боль                     | нечасто          |
| Со стороны органов зрения                                              | Помутнение зрения                 | редко            |
|                                                                        | Глаукома                          | неизвестно       |
|                                                                        | Повышение внутриглазного давления | неизвестно       |
| Со стороны сердца                                                      | Фибрилляция предсердий            | редко            |
|                                                                        | Тахикардия                        | нечасто          |
|                                                                        | Ощущение сердцебиения             | редко            |
|                                                                        | Суправентрикулярная тахикардия    | редко            |
| Со стороны сосудистой системы                                          | Артериальная гипертензия          | редко            |
| Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения | Кашель                            | нечасто          |
|                                                                        | Дисфония                          | нечасто          |
|                                                                        | Ларингит                          | редко            |
|                                                                        | Фарингит                          | редко            |
|                                                                        | Носовые кровотечения              | редко            |
|                                                                        | Бронхоспазм                       | редко            |
|                                                                        | Синусит                           | неизвестно       |
| Со стороны пищеварительного тракта                                     | Сухость во рту                    | нечасто          |

|                                                                           |                             |            |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------|
| Запор                                                                     | редко                       |            |
| Орофаренгиальный кандидоз                                                 | редко                       |            |
| Гингивит                                                                  | редко                       |            |
| Тошнота                                                                   | редко                       |            |
| Непроходимость кишечника, включая паралитическую непроходимость кишечника | неизвестно                  |            |
| Дисфагия                                                                  | неизвестно                  |            |
| Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь                                    | неизвестно                  |            |
| Глосит                                                                    | неизвестно                  |            |
| Стоматит                                                                  | редко                       |            |
| Зубной кариес                                                             | неизвестно                  |            |
| Со стороны кожи и подкожных тканей, нарушения со стороны иммунной системы | Повышенная чувствительность | редко      |
|                                                                           | Ангioneвротический отек     | редко      |
|                                                                           | Кропивница                  | редко      |
|                                                                           | Зуд                         | редко      |
|                                                                           | Анафалактическая реакция    | неизвестно |

|                                                             |                                 |       |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------|
| Сыпь                                                        | редко                           |       |
| Инфекция кожи и<br>изъязвление кожи                         | неизвестно                      |       |
| Сухость кожи                                                | неизвестно                      |       |
| Со стороны костно-<br>мышечной и<br>соединительной<br>ткани | Артралгия                       | редко |
|                                                             | Боль в пояснице 1               | редко |
|                                                             | Отек суставов                   | редко |
| Со стороны почек и<br>мочевыделительной                     | Задержка мочи                   | редко |
|                                                             | Инфекция<br>мочевыводящих путей | редко |
|                                                             | Расстройства<br>мочеиспускания  | редко |

1 Нежелательные явления, наблюдавшиеся на фоне применения препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ;

а не при применении каждого компонента в отдельности.

#### *Описание побочных реакций*

СПИОЛТО РЕСПИМАТ сочетает антихолинергические и  $\beta$ 2-адренергические свойства благодаря своим компонентам тиотропия и олодатеролу.

#### *Отдельные побочные реакции*

##### *Профиль антихолинергических побочных реакций*

Во время длительных 52-недельных клинических исследований препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ частой антихолинергической побочной реакцией была сухость во рту, которая наблюдалась примерно в 1,3% пациентов, принимавших препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ, и в 1,7% и 1% в группе приема тиотропия в дозе 5 мкг и группе приема олодатеролу в дозе 5 мкг, соответственно. Сухость во рту приводила к прекращению применения препарата у 2 из 4968 пациента (0,04%), применявших препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ.

Серьезные побочные реакции антихолинергического характера включают глаукому, запор, непроходимость кишечника, включая паралитическое непроходимость кишечника и задержку мочи.

##### *Профиль $\beta$ -адренергических побочных реакций*

Олодатерол, один из компонентов препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ, относится к терапевтическому классу  $\beta$ 2-адреномиметиков длительного действия. Поэтому следует принимать во внимание возможность возникновения неуказанных выше побочных эффектов, характерных для всего класса  $\beta$ 2-адреномиметиков, таких как аритмия, ишемия миокарда, стенокардия, артериальная гипотензия, тремор, нервозность, мышечный спазм, усталость, недомогание, гипокалиемия, гипергликемия и метаболический ацидоз.

##### *Другие категории пациентов.*

Усиление антихолинергического воздействия может развиваться с увеличением возраста.

##### *Сообщение о подозреваемых побочных реакции*

Сообщение о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства важны. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза/риск применения лекарственного средства. Работники учреждений здравоохранения обязаны сообщать о любых подозреваемых побочных реакции в соответствии с действующим законодательством.



**Срок годности**

3 года.

Срок годности после первого применения - 3 месяца.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° С. Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте!

**Упаковка**

По 4 мл в картридже (60 ингаляций) по 1 картриджу в комплекте с 1 ингалятором РЕСПИМАТ в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ./Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм на Рейне, Германия/Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).