МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 004894 - 190618

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эрфлюсал®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Эрфлюсал®.

Международное непатентованное наименование: салметерол + флутиказон.

Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированный.

Состав

1 доза препарата содержит:

Название вещества	**Количество, мг**	
	50 мкг + 250 мкг/доза	50 мкг + 500 мкг/доза
Действующие вещества:		
Салметерол (эквивалентно салметерола ксинафоату)	0,050 (0,073)	0,050 (0,073)
Флутиказона пропионат	0,250	0,500
Вспомогательное вещество:		
Лактозы моногидрат	12,18	11,93

Описание

Ингалятор: цветное устройство, содержащее алюминиевую блистерную ленту.

Препарат: однородный порошок белого цвета без образования агломератов.

Фармакотерапевтическая группа: бронходилатирующее средство (β_2-адреномиметик селективный + глюкокортикостероид местный).

Код АТХ: R03AK06.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Препарат Эрфлюсал® - комбинированный препарат, содержит салметерол и флутиказона пропионат, которые обладают различными механизмами

действия. *Салметерол* (селективный β_2-адреномиметик) предотвращает возникновение бронхоспазма, *флутиказона пропионат* (ингаляционный глюкокортикостероид) улучшает легочную функцию и предотвращает обострения заболевания.

По причине более удобного режима дозирования препарат Эрфлюсал® может быть альтернативой для пациентов, которые одновременно получают агонист β_2-адренорецепторов и ингаляционный глюкокортикостероид (ГКС) из разных ингаляторов.

Салметерол - селективный длительно действующий (до 12 ч) агонист β_2-адренорецепторов, имеющий длинную боковую цепь, которая связывается с наружным доменом рецептора. Обеспечивает защиту от индуцируемой гистамином бронхоконстрикции и более длительную бронходилатацию (продолжительностью не менее 12 ч), по сравнению с агонистами β_2-адренорецепторов короткого действия. Начало бронхолитического эффекта отмечается в течение 10-20 мин. Исследования *in vitro* показали, что салметерол является сильным и длительно действующим ингибитором высвобождения из легочной ткани человека медиаторов тучных клеток, таких как гистамин, лейкотриены и простагландин D_2. Салметерол угнетает раннюю и позднюю фазы ответа на ингаляционные аллергены. Ингибирование поздней фазы сохраняется более 30 ч после введения одной дозы, т.е. в то время, когда бронходилатирующий эффект уже отсутствует. Однократное введение салметерола ослабляет гиперреактивность бронхиального дерева. Это свидетельствует о том, что салметерол помимо бронходилатирующей активности обладает дополнительным действием, не связанным с расширением бронхов, клиническая значимость которого окончательно не установлена. Этот механизм действия отличается от противовоспалительного эффекта ГКС. В терапевтических дозах салметерол не оказывает действия на сердечно-сосудистую систему.

Флутиказона пропионат относится к группе ГКС для местного применения и при ингаляционном введении в рекомендуемых дозах оказывает выраженное

противовоспалительное и противоаллергическое действие в легких, что приводит к уменьшению клинической симптоматики и снижению частоты обострения заболеваний, сопровождающихся обструкцией дыхательных путей. Восстанавливает реакцию пациента на бронходилататоры, позволяя уменьшить частоту их применения. Действие флутиказона пропионата не сопровождается побочными реакциями, характерными для системных ГКС. При длительном применении ингаляционного флутиказона пропионата в максимально рекомендуемых дозах суточная секреция гормонов коры надпочечников сохраняется в пределах нормы как у взрослых, так и у детей. После перевода пациентов, получающих другие ингаляционные ГКС, на прием флутиказона пропионата суточная секреция гормонов коры надпочечников постепенно улучшается, несмотря на предшествующее и текущее периодическое применение стероидов для приема внутрь. Это свидетельствует о восстановлении функции надпочечников на фоне ингаляционного применения флутиказона пропионата. При длительном применении флутиказона пропионата резервная функция коры надпочечников также остается в пределах нормы, о чем свидетельствует нормальное увеличение выработки кортизола в ответ на соответствующую стимуляцию (необходимо учитывать, что остаточное снижение адреналового резерва, вызванного предшествующей терапией, может сохраняться в течение длительного времени).

Фармакокинетика

При одновременном совместном ингаляционном введении салметерол и флутиказона пропионат не влияют на фармакокинетику друг друга, поэтому фармакокинетические характеристики каждого компонента препарата Эрфлюсал® можно рассматривать по отдельности.

Всасывание

Салметерол действует местно в легочной ткани, поэтому его содержание в плазме крови не коррелирует с терапевтическим эффектом. Данные о его фармакокинетике весьма ограничены вследствие особенностей введения: при

ингаляции в терапевтических дозах его максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови крайне низка (около 200 мг/мл и ниже). После многократных ингаляций салметерола в крови удается обнаружить гидроксинафтоевую кислоту, равновесные концентрации которой составляют около 10 нг/мл. Эти концентрации в 1000 раз ниже равновесных концентраций, наблюдавшихся в исследованиях токсичности. Не наблюдалось неблагоприятного воздействия при длительном регулярном применении препарата (в течение более 12 месяцев) у пациентов с обструкцией дыхательных путей.

Абсолютная биодоступность ингаляционного флутиказона пропионата у здоровых людей составляет, в зависимости от используемого ингалятора, 5-11 % от номинальной дозы. У пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) наблюдаются более низкие концентрации флутиказона пропионата в плазме крови. Системная абсорбция происходит преимущественно через легкие, причем вначале она более быстрая, затем замедляется. Оставшаяся часть дозы может проглатываться, однако ее системное действие минимально вследствие низкой растворимости флутиказона пропионата в воде и пресистемного метаболизма. При приеме внутрь биодоступность составляет менее 1 %. По мере увеличения ингаляционной дозы наблюдается линейное увеличение концентрации флутиказона пропионата в плазме крови.

Распределение

Нет данных о распределении салметерола.

Флутиказона пропионат имеет большой объем распределения в равновесном состоянии (около 300 л) и обладает сравнительно высокой степенью связывания с белками плазмы (91 %).

Метаболизм

Результаты исследования *in vitro* показали, что салметерол экстенсивно метаболизируется под действием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 до α-гидроксисалметерола путем алифатического окисления. При исследовании с повторным дозированием салметерола и эритромицина у

здоровых добровольцев отсутствовали клинически значимые изменения фармакодинамических эффектов при приеме 500 мг эритромицина 3 раза в сутки. Однако исследование взаимодействия салметерола и кетоконазола показало значительное увеличение концентрации салметерола в плазме крови (см. *разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»*).

Флутиказона пропионат быстро элиминируется из крови, главным образом, в результате метаболизма под действием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 до неактивного карбоксильного метаболита. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 и флутиказона пропионата, поскольку в таких ситуациях возможно повышение содержания последнего в плазме крови (см. *раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»*).

Выведение

Нет данных относительно выведения салметерола.

Распределение флутиказона пропионата характеризуется быстрым клиренсом из плазмы (1150 мл/мин) и конечным периодом полувыведения равным примерно 8 ч. Почечный клиренс неизмененного флутиказона пропионата ничтожно мал (<0,2 %), в виде метаболита почками выводится менее 5 % дозы. Основная часть выводится через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) в виде метаболитов или в неизмененном виде.

Показания к применению

Препарат Эрфлюсал® предназначен для регулярного *лечения бронхиальной астмы* у пациентов, которым показана комбинированная терапия β_2-адреномиметиками длительного действия и ингаляционными ГКС:

- у пациентов с недостаточным контролем заболевания на фоне постоянной монотерапии ингаляционными ГКС при периодическом использовании β_2-адреномиметика короткого действия;
- у пациентов с адекватным контролем заболевания на фоне терапии ингаляционным ГКС и β_2-адреномиметиком длительного действия;

- в качестве стартовой поддерживающей терапии у пациентов с персистирующей бронхиальной астмой (ежедневное возникновение симптомов или потребность в ежедневном использовании средств для быстрого купирования симптомов) при наличии показаний к назначению ГКС для достижения контроля над заболеванием.

Препарат Эрфлюсал® предназначен для поддерживающей *терапии ХОБЛ* со значением объема форсированного выдоха (ОФВ1) <60 % от должных величин (до ингаляции бронходилататора) и повторными обострениями в анамнезе, если у пациентов выраженные симптомы заболевания сохраняются, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к салметеролу, флутиказону или другим компонентам препарата;
- детский возраст до 12 лет.

С осторожностью

Как и другие ингаляционные препараты, содержащие ГКС, препарат Эрфлюсал® следует применять с осторожностью у пациентов с острым или латентным туберкулезом легких, тиреотоксикозе, грибковых, вирусных или бактериальных инфекциях органов дыхания. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с глаукомой, катарактой и остеопорозом, особенно при длительном лечении. Вследствие возможности развития гипергликемии следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с сахарным диабетом. При приеме любых препаратов из группы симпатомиметиков, особенно при превышении терапевтических доз, возможно развитие нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, включая увеличение систолического артериального давления и частоты сердечных сокращений. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении препарата Эрфлюсал® пациентам, страдающим сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе аритмиями, такими как наджелудочковая тахикардия и экстрасистолия, желудочковая

экстрасистолия, фибрилляция предсердий. Все симпатомиметические препараты в дозировках, превышающих терапевтические, могут вызвать транзиторную гипокалиемию, поэтому препарат Эрфлюсал® следует с осторожностью назначать пациентам с гипокалиемией или с предрасположенностью к развитию гипокалиемии.

Препарат Эрфлюсал® следует применять с осторожностью у лиц с аллергической реакцией на лактозу и молочный белок в анамнезе, так как остаточные количества белка могут входить в состав лактозы.

При исследованиях взаимодействия лекарственных препаратов было обнаружено, что применение кетоконазола в качестве сопутствующей системной терапии повышает концентрацию салметерола в крови. Это может приводить к удлинению интервала QTc на электрокардиограмме. Следует соблюдать осторожность при совместном назначении ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, кетоконазола) и салметерола. Ритонавир повышает концентрацию флутиказона пропионата в крови, что может приводить к системным эффектам ГКС. Поэтому рекомендуется избегать совместного применения флутиказона пропионата и ритонавира, за исключением случаев, когда потенциальная польза для пациента превышает риск, связанный с системными эффектами ГКС.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении препарата у беременных женщин ограничены. Применение во время беременности допустимо только в случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

В ретроспективном эпидемиологическом исследовании не было выявлено повышения риска развития серьезных врожденных пороков развития после воздействия на плод флутиказона пропионата на протяжении первого триместра беременности по сравнению с другими ингаляционными ГКС.

При проведении исследований репродуктивной токсичности препарата у животных с введением как каждого компонента в отдельности, так и

комбинации, было выявлено влияние на плод избыточных системных концентраций активного β_2-адреномиметика и ГКС.

Обширный опыт клинического применения препаратов данного класса свидетельствует, что при использовании препаратов в терапевтических дозах данные эффекты не являются клинически значимыми.

Период грудного вскармливания

Концентрация салметерола и флутиказона пропионата в плазме крови после вдыхания препарата в терапевтических дозах крайне низка, поэтому их концентрация в грудном молоке должна быть такой же низкой. Это подтверждается исследованиями на животных, в молоке которых определялись низкие концентрации препарата. Соответствующие данные при применении препарата у человека отсутствуют.

Применение препарата в период грудного вскармливания целесообразно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Способ применения и дозы

Препарат Эрфлюсал® предназначен только для ингаляций.

Для получения оптимального эффекта препарат следует применять регулярно, даже при отсутствии клинических симптомов бронхиальной астмы и ХОБЛ.

Определение продолжительности курса терапии и изменение дозы препарата возможно только по рекомендации врача. Врач должен регулярно оценивать эффективность лечения пациента.

Бронхиальная астма

Дозу следует титровать до минимально эффективной, обеспечивающей контроль над симптомами заболевания. Если контроль над симптомами заболевания достигается на фоне минимально эффективной дозы препарата при применении его два раза в день, следующим шагом может быть снижение частоты приема до 1 раза в сутки или перевод пациента на применение только ингаляционного ГКС.

Если у пациента не удается добиться адекватного контроля заболевания с

помощью монотерапии ингаляционными ГКС, переход на комбинированную терапию салметеролом и флутиказона пропионатом в эквивалентной дозе ГКС может привести к улучшению контроля бронхиальной астмы. Тем пациентам, у которых монотерапия ингаляционным ГКС обеспечивает адекватный контроль бронхиальной астмы, переход на ингаляционную терапию комбинацией салметерола с флутиказона пропионатом может позволить снизить дозу ГКС без потери контроля бронхиальной астмы.

Если у пациента в анамнезе симптомы чаще развиваются ночью, возможно применение препарата на ночь, при развитии симптомов главным образом днем рекомендуется принимать дозу препарата утром.

Рекомендуемые дозы

Взрослые и дети 12 лет и старше:

- одна ингаляция (50 мкг салметерола и 250 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки,
- одна ингаляция (50 мкг салметерола и 500 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки.

У взрослых старше 18 лет при удвоении дозы на фоне применения препарата Эрфлюсал® на протяжении до 14 дней сохраняется такая же безопасность и переносимость, как при регулярном использовании этой комбинации по 1-й ингаляции 2 раза в сутки. Дозу можно удваивать в тех случаях, когда пациенты нуждаются в дополнительной краткосрочной (до 14 дней) ингаляционной глюкокортикостероидной терапии, как описано в некоторых руководствах по лечению бронхиальной астмы.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Для взрослых пациентов максимальная рекомендуемая доза составляет 1 ингаляцию (50 мкг салметерола и 500 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки. Для этой дозировки препарата было продемонстрировано снижение смертности от любых причин.

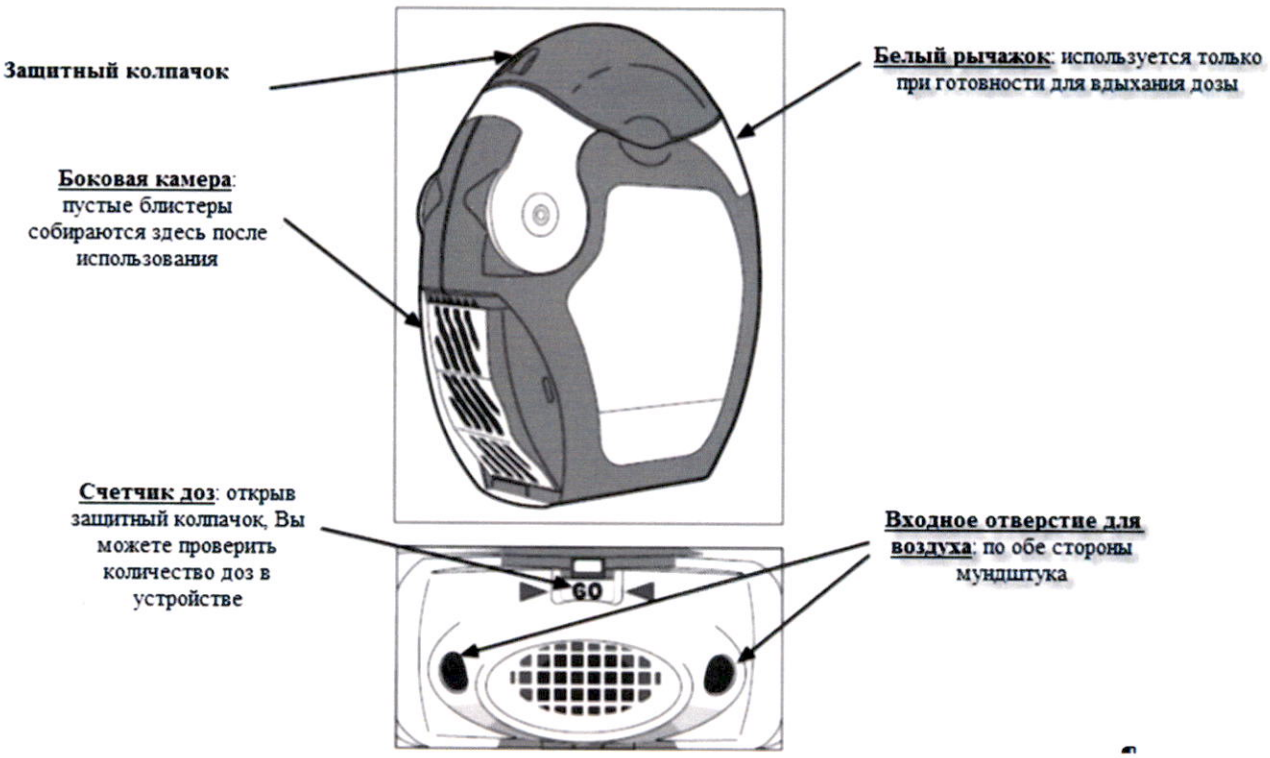
Особые группы пациентов

Нет необходимости снижать дозу препарата Эрфлюсал® у пожилых пациентов, а также у пациентов с нарушениями функции почек или печени.

Инструкция по применению ингалятора

Ингалятор препарата Эрфлюсал® содержит 60 доз в форме порошка. Ингалятор снабжен индикатором, показывающим количество оставшихся доз (от 60 до 0). При использовании последних 10 доз цифры на индикаторе становятся красного цвета.

Ингалятор нельзя использовать повторно! Пожалуйста, утилизируйте ингалятор, когда препарат в нем закончится, и замените его на новый.

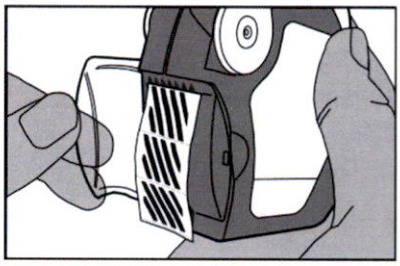


1. Удаление использованной блистерной ленты

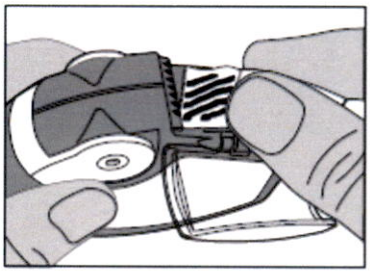
По мере использования ингалятора боковая камера будет заполняться блистерной лентой с черными полосками. *Блистерная лента с* ***черными полосками никогда не содержит лекарственный препарат***.

Не следует оставлять более 3-х ячеек блистера в боковой камере, а также ***тянуть или резко дергать*** *за блистерную ленту*, это может повредить ингалятор.

- плавно откройте дверцу боковой камеры.



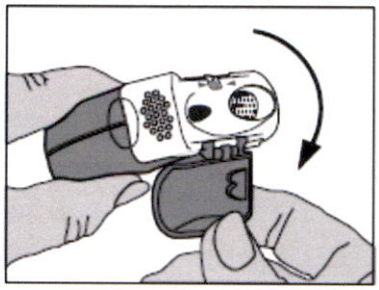
- осторожно оторвите блистерную ленту по линии отрыва, как показано на рисунке ниже.



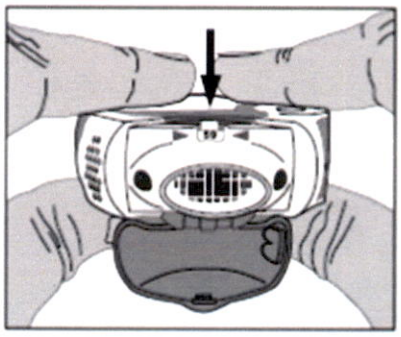
- закройте дверцу боковой камеры и выбросите использованную блистерную ленту.

2. Подготовка ингалятора

- откройте защитный колпачок (направление показано на рисунке ниже) и освободите мундштук.

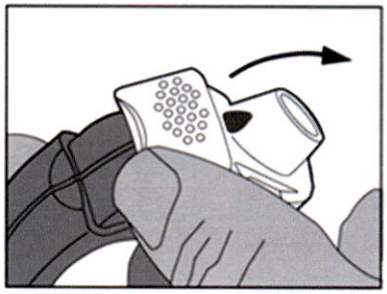


- проверьте индикатор доз, чтобы узнать, сколько доз осталось в устройстве.

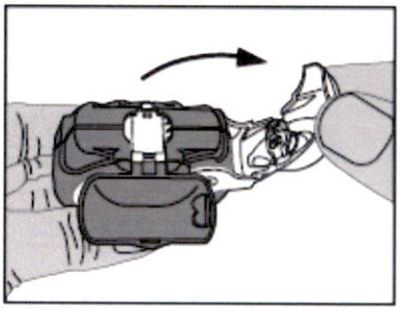


Помните, белый рычажок следует двигать только тогда, когда Вы готовы вдохнуть дозу препарата.

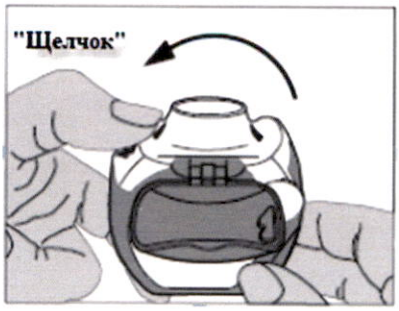
- приподнимите край белого рычажка.



- **полностью**, насколько возможно**, откройте белый рычажок** (таким образом, очередной блистер с порошком будет вскрыт и займет место наверху).



- **полностью** закройте рычажок, до характерного щелчка (рычажок займет исходное положение). Теперь ингалятор готов к использованию.

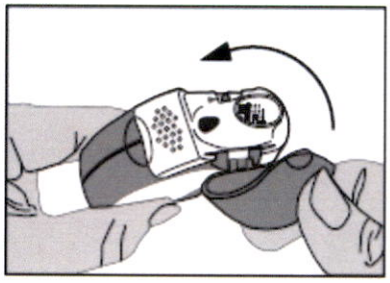


3. <u>Ингаляция</u>

- перед применением ингалятора сделайте спокойный выдох без усилий. ***Нельзя делать выдох*** *в ингалятор, это может привести к изменению дозы!*
- держите ингалятор таким образом, чтобы **защитный колпачок** был обращен вниз.
- плотно обхватите мундштук губами.
- сделайте медленный и глубокий вдох через рот (не через нос).
- не следует закрывать входное отверстие для воздуха (подпись на рисунке внизу).



- выньте мундштук изо рта, **задержите дыхание на 5 - 10 секунд** или на то время, которое не вызовет у Вас дискомфорта.
- медленно выдохните (**но не в ингалятор)**.
- закройте мундштук защитным колпачком.



- после применения ингалятора прополощите рот водой и обязательно выплюньте ее (не проглатывать!).

4. <u>Чистка ингалятора</u>

- протирайте мундштук чистой сухой тканью.
- не следует разбирать ингалятор для того, чтобы почистить его.

- не следует использовать воду и влажные салфетки для чистки ингалятора, это может привести к изменению дозы.
- никогда не вставляйте булавки или другие острые предметы в мундштук или другие части ингалятора, это может его повредить.

Побочное действие

Препарат Эрфлюсал® содержит салметерол и флутиказона пропионат, поэтому следует ожидать, что он может вызывать нежелательные реакции, характерные для указанных компонентов. Профиль нежелательных реакций препарата Эрфлюсал® не отличается от профиля нежелательных реакций его действующих веществ.

По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Данные клинических исследований

Инфекционные и паразитарные заболевания

часто: кандидоз ротовой полости и глотки, пневмония (у пациентов с ХОБЛ), бронхит;

редко: кандидоз пищевода.

Нарушения со стороны иммунной системы

нечасто: кожные реакции гиперчувствительности, одышка;

редко: анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

нечасто: гипергликемия;

очень редко: гипокалиемия.

Нарушения психики

нечасто: тревожность, нарушения сна;

редко: изменения поведения, включая гиперактивность и раздражительность (особенно у детей);

частота неизвестна: депрессия, агрессивное поведение (особенно у детей), беспокойство.

Нарушения со стороны нервной системы

очень часто: головная боль;

нечасто: тремор.

Нарушения со стороны органа зрения

нечасто: катаракта;

редко: глаукома.

Нарушения со стороны сердца

нечасто: ощущение сердцебиения, тахикардия, фибрилляция предсердий, стенокардия напряжения;

редко: аритмия, включая желудочковую экстрасистолию, наджелудочковую тахикардию и экстрасистолию.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

очень часто: назофарингит;

нечасто: раздражение слизистой оболочки глотки;

часто: першение в горле, охриплость голоса/дисфония, синусит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

часто: кровоподтеки.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

часто: травматические переломы, мышечный спазм, артралгия, миалгия.

Данные пострегистрационных наблюдений

Нарушения со стороны иммунной системы

редко: ангионевротический отек (главным образом, отек лица и ротоглотки), бронхоспазм.

Нарушения со стороны эндокринной системы

редко: синдром Иценко-Кушинга, кушингоидные симптомы, угнетение

функции надпочечников, задержка роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костной ткани.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

редко: парадоксальный бронхоспазм.

Передозировка

Пациенты должны знать, что не следует принимать препарат Эрфлюсал® в дозах, выше рекомендуемых. Большое значение имеет регулярная оценка эффективности терапии и снижение дозы препарата Эрфлюсал® до минимальной эффективной, т.е. обеспечивающей эффективный контроль симптомов болезни.

Симптомы

К объективным и субъективным симптомам передозировки салметерола относятся головокружение, повышение систолического артериального давления, гипокалиемия, тремор, головная боль и тахикардия.

Ингаляция доз флутиказона пропионата выше рекомендуемых может вызвать временное угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Обычно это не требует принятия экстренных мер, поскольку в большинстве случаев нормальная функция надпочечников восстанавливается в течение нескольких дней. При длительной ингаляции чрезмерно высоких доз препарата Эрфлюсал® может возникнуть значимое угнетение надпочечников.

В литературе имеются редкие сообщения об остром адреналовом кризе, который возникает преимущественно у детей, получающих чрезмерно высокие дозы препарата в течение длительного времени (несколько месяцев или лет). Острый адреналовый криз проявляется гипогликемией, сопровождающейся спутанностью сознания и/или судорогами. К ситуациям, которые могут служить пусковыми факторами острого адреналового криза, относятся травма, хирургическое вмешательство, инфекция или быстрое снижение дозы входящего в состав препарата Эрфлюсал® флутиказона пропионата.

Лечение

Антидотами салметерола являются кардиоселективные β-адреноблокаторы. В тех случаях, когда необходимо отменить препарат Эрфлюсал® вследствие передозировки входящего в его состав салметерола, пациенту следует назначить соответствующий замещающий ГКС.

В случае передозировки препарата следует проводить поддерживающую терапию и наблюдать за состоянием пациента. При хронической передозировке рекомендуется проводить контроль резервной функции коры надпочечников.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Из-за опасности развития бронхоспазма следует избегать применения селективных и неселективных β-адреноблокаторов за исключением тех случаев, когда они крайне необходимы пациенту.

Флутиказона пропионат

В обычных ситуациях ингаляции флутиказона пропионата сопровождаются низкими концентрациями его в плазме крови вследствие интенсивного метаболизма при «первичном» прохождении через печень и высокого системного клиренса под влиянием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 в кишечнике и печени. Благодаря этому клинически значимые взаимодействия с участием флутиказона пропионата маловероятны.

Исследование лекарственных взаимодействий на здоровых добровольцах показало, что *ритонавир* (высокоактивный ингибитор изофермента CYP3A4) в дозе 100 мг 2 раза в сутки может вызывать резкое повышение концентрации флутиказона пропионата в плазме крови, вследствие чего существенно снижаются концентрации сывороточного кортизола. Имеются сообщения о клинически значимых лекарственных взаимодействиях у пациентов, которые одновременно получали флутиказона пропионат и ритонавир. Эти взаимодействия вызывали такие побочные эффекты, как синдром Иценко-Кушинга и угнетение функции надпочечников. Учитывая вышесказанное, следует избегать одновременного применения флутиказона пропионата и

ритонавира кроме тех случаев, когда потенциальная польза для пациента превышает риск системных побочных эффектов ГКС.

Другие *ингибиторы изофермента CYP3A4* вызывают ничтожно малое (*эритромицин*) и незначительное (*кетоконазол*) повышение концентрации флутиказона пропионата в плазме крови, при котором практически не снижаются концентрации сывороточного кортизола. Несмотря на это, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении флутиказона пропионата и *сильных ингибиторов изофермента CYP3A4* (например, *кетоконазол, итраконазол*), поскольку при таких комбинациях не исключается вероятность повышения концентрации флутиказона пропионата в плазме крови.

Салметерол

Применение *кетоконазола* в дозе 400 мг 1 раз в сутки внутрь значительно повышает концентрацию салметерола в плазме крови (увеличение Cmax в 1,4 раза, AUC в 15 раз). Это может приводить к удлинению интервала QTc и ощущению сердцебиения. Не следует одновременно принимать кетоконазол и салметерол кроме тех случаев, когда потенциальная польза для пациента превышает риск системных побочных эффектов ГКС. Следует соблюдать осторожность при совместном применении *сильных ингибиторов изофермента CYP3A4* (например, *итраконазола, телитромицина, ритонавира*) и салметерола. При одновременном применении с *эритромицином* не наблюдалось развития каких-либо серьезных нежелательных реакций.

Производные ксантинов, ГКС и *диуретики* повышают риск развития гипокалиемии (особенно у пациентов с обострением бронхиальной астмы, при гипоксии).

Ингибиторы моноаминооксидазы и *трициклические антидепрессанты* увеличивают риск развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

Препарат совместим с *кромоглициевой кислотой*.

Особые указания

Лечение бронхиальной астмы рекомендуется проводить поэтапно, контролируя функцию легких и клинический ответ на лечение.

Пациента необходимо научить использовать ингалятор правильно.

Препарат Эрфлюсал® не предназначен для устранения острых симптомов, поскольку в таких случаях следует применять быстро- и короткодействующий ингаляционный бронходилататор (например, сальбутамол). Пациентов нужно проинформировать о том, чтобы они всегда имели под рукой короткодействующий препарат для купирования острых симптомов.

Комбинация салметерола и флутиказона пропионата может использоваться для начальной поддерживающей терапии у пациентов с персистирующей бронхиальной астмой (ежедневное возникновение симптомов или ежедневное использование средств для купирования приступов) при наличии показаний к назначению ГКС и при определении приблизительной их дозировки.

После начала лечения ингаляционным флутиказона пропионатом системные ГКС следует отменять постепенно. Такие пациенты должны иметь при себе специальную карту, содержащую указание о возможной потребности в дополнительном введении ГКС в стрессовых ситуациях.

Возникновение потребности в более частом применении бронходилататоров короткого действия для облегчения симптомов свидетельствует об ухудшении контроля заболевания, в таких ситуациях пациент должен обращаться к врачу.

Внезапное и усиливающееся ухудшение контроля бронхиальной астмы представляет потенциальную угрозу жизни, и в таких ситуациях пациент также должен обращаться к врачу. Врач должен рассмотреть возможность назначения более высокой дозы ГКС. Если используемая доза препарата Эрфлюсал® не обеспечивает адекватный контроль заболевания, то пациент также должен обратиться к врачу.

Из-за опасности развития обострения бронхиальной астмы лечение препаратом Эрфлюсал® нельзя резко прекращать, дозу препарата следует снижать постепенно под контролем врача.

У пациентов с ХОБЛ отмена препарата может сопровождаться симптомами декомпенсации заболевания и требует наблюдения врача.

Как и другие ингаляционные ГКС, препарат Эрфлюсал® следует применять с осторожностью у пациентов с активной или латентной формами туберкулеза, наличием грибковых, вирусных или иных инфекций дыхательных путей. В случае выявления инфекции необходимо незамедлительно назначить соответствующее лечение.

На фоне применения препарата Эрфлюсал® может отмечаться развитие нарушений сердечного ритма, включая наджелудочковую тахикардию, экстрасистолию, фибрилляцию предсердий, кроме того, может отмечаться незначительное преходящее снижение концентрации калия в крови при применении препарата в высоких дозах. Препарат Эрфлюсал® следует с осторожностью применять при лечении пациентов с наличием выраженной сердечно-сосудистой патологии и/или нарушениями ритма сердца, а также у пациентов с сахарным диабетом, тиреотоксикозом, неконтролируемой гипокалиемией или при наличии факторов, предрасполагающих к её развитию. Необходимо контролировать концентрацию калия в плазме крови.

Любой ингаляционный ГКС может вызывать системные эффекты, особенно при длительном использовании в высоких дозах; следует отметить, однако, что вероятность возникновения таких симптомов намного ниже, чем при применении ГКС для приема внутрь. Возможные системные эффекты включают угнетение функции надпочечников, развитие синдрома Иценко-Кушинга и кушингоидных симптомов, задержку роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракту и глаукому, а в очень редких случаях изменение психических и поведенческих реакций, включая психомоторную гиперактивность, нарушение сна, возбудимость, депрессию или агрессивное поведение (особенно у детей). Учитывая вышесказанное, дозу ингаляционного ГКС следует титровать вплоть до достижения минимальной дозы, которая обеспечивает эффективный контроль над заболеванием. Рекомендуется регулярно измерять рост детей, которые

получают длительную терапию ингаляционным ГКС.

Длительное лечение ингаляционными ГКС в высоких дозах может приводить к угнетению функции надпочечников и развитию острой надпочечниковой недостаточности (адреналовый криз). В очень редких случаях такие состояния могут развиваться при применении флутиказона пропионата в дозе более 500 мкг и менее 1000 мкг. Ситуации, способствующие развитию адреналового криза: травма, хирургическое вмешательство, инфекция, а также резкое снижение дозы ингаляционного ГКС. Симптомы, указывающие на развитие описанных состояний: анорексия, боль в животе, потеря массы тела, усталость, головная боль, тошнота, рвота, снижение артериального давления, нарушение сознания, гипогликемия, судороги. При стрессовых для организма ситуациях, в том числе хирургических вмешательствах, требуется дополнительное назначение системных ГКС, а также тщательное медицинское наблюдение (также см. *раздел «Передозировка»*).

Ввиду возможности угнетения надпочечников, пациентов, переведенных с ГКС для приема внутрь на ингаляционную терапию флутиказона пропионатом, следует лечить с особой осторожностью и регулярно контролировать у них функцию коры надпочечников. При переводе пациентов с приема системных ГКС на ингаляционную терапию могут проявляться аллергические реакции (например, аллергический ринит, экзема), которые раньше подавлялись системными ГКС. В подобных ситуациях рекомендуется проводить симптоматическое лечение антигистаминными препаратами и/или препаратами местного действия, в т.ч. ГКС для местного применения.

Имеются очень редкие сообщения о повышении концентрации глюкозы в плазме крови, что следует учитывать, назначая комбинацию салметерола с флутиказона пропионатом пациентам с сахарным диабетом.

В пострегистрационном периоде были получены сообщения о клинически значимом лекарственном взаимодействии между флутиказона пропионатом и ритонавиром, приводящему к развитию системных эффектов ГКС, включая синдром Иценко-Кушинга и подавление функции коры надпочечников. По

этой причине рекомендуется избегать совместного применения этой комбинации за исключением случаев, когда потенциальная польза для пациента превышает риск, связанный с системными эффектами ГКС (см. *раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»*).

Одновременное применение препарата и кетоконазола может повышать всасывание салметерола, что может приводить к повышению риска развития системных эффектов (например, удлинение интервала QTc, ощущение сердцебиения). По этой причине следует избегать одновременного применения препарата Эрфлюсал® и кетоконазола, а также других мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, за исключением ситуаций, при которых ожидаемая польза значительно превышает риск развития побочных эффектов.

Как и другие ингаляционные препараты, препарат Эрфлюсал® может вызывать парадоксальный бронхоспазм, который проявляется нарастанием одышки непосредственно после применения препарата. В этом случае следует незамедлительно применить ингаляционный бронходилататор короткого действия, отменить препарат Эрфлюсал® и начать, при наличии показаний, альтернативную терапию.

Имеются сообщения о развитии побочных явлений, связанных с фармакологическим действием агонистов β_2-адренорецепторов, таких как тремор, ощущение сердцебиения и головная боль, которые, как правило, носят кратковременный характер, и их выраженность уменьшается при регулярной терапии.

В исследовании TORCH с участием пациентов с ХОБЛ, получавших препарат, наблюдалось увеличение случаев инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей (в частности, пневмония и бронхит), по сравнению с плацебо. Согласно исследованию TORCH, наибольший риск развития пневмонии, независимо от лечения, был выявлен у пожилых пациентов, пациентов с низким индексом массы тела (<25 кг/м^2) и пациентов с заболеванием в тяжелой форме ($ОФВ_1$ <30 % от нормы). Лечащий врач должен быть готов к возможному развитию пневмонии и других инфекционных

заболеваний нижних дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ, так как клинические признаки этих инфекционных заболеваний и обострений ХОБЛ часто совпадают. Если у пациента с тяжелой формой ХОБЛ развилась пневмония, лечение следует пересмотреть.

Данные клинического исследования безопасности салметерола в качестве дополнительной терапии для лечения бронхиальной астмы показывают, что риск развития серьезных заболеваний дыхательных путей или летального исхода при лечении салметеролом по сравнению с плацебо, значительно выше у пациентов, получавших терапию салметеролом. При применении салметерола по сравнению с плацебо риск серьезных нежелательных явлений со стороны дыхательной системы или летального исхода у пациентов афроамериканского происхождения был выше, чем у других пациентов. Неизвестно, обусловлено ли это фармакогенетическими или иными факторами. Поэтому пациентам афроамериканского происхождения следует рекомендовать продолжать лечение, но в случае ухудшения состояния на фоне применения салметерола/флутиказона или недостаточно контролируемой бронхиальной астмой им необходимо проконсультироваться с врачом.

Отсутствуют данные по влиянию препарата на фертильность у человека. В исследованиях на животных не было выявлено влияния флутиказона или салметерола на фертильность самцов или самок.

Препарат Эрфлюсал® в дозировке 50 мкг + 250 мкг содержит 12,2 мг лактозы в 1 дозе, препарат Эрфлюсал® в дозировке 50 мкг + 500 мкг содержит 11,95 мг лактозы в 1 дозе. Указанное количество лактозы обычно не оказывает влияния на моторику кишечника у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозо-галактозной недостаточностью.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В клинических исследованиях не получено данных о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствам, механизмами. Однако следует учитывать побочные действия, которые потенциально может вызывать препарат.

Форма выпуска

Порошок для ингаляций дозированный, 50 мкг + 250 мкг/доза, 50 мкг + 500 мкг/доза

Первичная упаковка

По 12,5 мг* порошка помещают в каждую ячейку (соответствует 1 дозе препарата) ламинированной алюминиевой блистерной ленты, состоящей из 60 ячеек.

Вторичная упаковка

Блистерную ленту помещают в пластмассовый ингалятор. По 1 ингалятору вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

* Каждая ячейка содержит избыток порошка в размере 0,5 мг, что позволяет обеспечить заявленное количество дозы салметерола (50 мкг) и флутиказона пропионата (250 мкг или 500 мкг).

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Аэрофарм ГмбХ, Франсуа-Миттеран-Аллее 1, 07407 Рудольштадт, Германия.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

ЗАО «Сандоз», Россия,

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3;

тел.: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.

Директор отдела регистрации
и клинических исследований
ЗАО «Сандоз»



Горожанин А.В.