ЛП-№(000624)-(РГ-RU) от 20.09.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Респисальф, 50 мкг + 100 мкг/доза, капсулы с порошком для ингаляций

Респисальф, 50 мкг + 250 мкг/доза, капсулы с порошком для ингаляций

Респисальф, 50 мкг + 500 мкг/доза, капсулы с порошком для ингаляций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: салметерол+флутиказон

Респисальф, 50 мкг + 100 мкг/доза, капсулы с порошком для ингаляций

Каждая доза содержит: салметерола ксинафоат 72,6 мкг (в пересчете на салметерол – 50 мкг), флутиказона пропионат 100 мкг.

Вспомогательные вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3 и 4.4).

Респисальф, 50 мкг +250 мкг/доза, капсулы с порошком для ингаляций

Каждая доза содержит: салметерола ксинафоат 72,6 мкг (в пересчете на салметерол – 50 мкг), флутиказона пропионат 250 мкг.

Вспомогательные вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3 и 4.4).

Респисальф, 50 мкг + 500 мкг/доза, капсулы с порошком для ингаляций

Каждая доза содержит: салметерола ксинафоат 72,6 мкг (в пересчете на салметерол – 50 мкг), флутиказона пропионат 500 мкг.

Вспомогательные вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3 и 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы с порошком для ингаляций.

Респисальф, 50 мкг + 100 мкг/доза

Белый или почти белый порошок в капсулах № 3. Корпус бесцветный прозрачный и крышечка желтого цвета.

Респисальф, 50 мкг + 250 мкг/доза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

Белый или почти белый порошок в капсулах № 3. Корпус бесцветный прозрачный и крышечка оранжевого цвета.

Респисальф, 50 мкг + 500 мкг/доза

Белый или почти белый порошок в капсулах № 3. Корпус бесцветный прозрачный и крышечка красного цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Респисальф показан взрослым и детям от 4 лет для регулярного лечения бронхиальной астмы, если показана комбинированная терапия β_2-адреномиметиком длительного действия и ингаляционным глюкокортикостероидом (ГКС):

– пациентам с недостаточным контролем заболевания на фоне постоянной монотерапии ингаляционными ГКС при периодическом использовании β_2-адреномиметика короткого действия;

– пациентам с адекватным контролем заболевания на фоне терапии ингаляционным ГКС и β_2-адреномиметиком длительного действия;

– в качестве стартовой поддерживающей терапии пациентам с персистирующей бронхиальной астмой при наличии показаний к одновременному назначению ингаляционных ГКС и β_2-адреномиметиков длительного действия;

Препарат Респисальф предназначен для симптоматической терапии при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) со значением объема форсированного выдоха (ОФВ1) <60 %, от должных величин (до ингаляции бронходилататора) и с повторными обострениями в анамнезе, у которых выраженные симптомы заболевания сохраняются, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Бронхиальная астма

Взрослые: одна ингаляция (50 мкг салметерола и 100 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки

или

одна ингаляция (50 мкг салметерола и 250 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки

или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

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

Дети

Режим дозирования у детей 12 лет и старше аналогичен режиму дозирования у взрослых с бронхиальной астмой.

Дети от 4 до 12 лет: одна ингаляция (50 мкг салметерола и 100 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки.

Препарат Респисальф противопоказан к применению у детей младше 4 лет.

Дозу препарата Респисальф следует снижать до самой низкой дозы, обеспечивающей эффективный контроль симптомов.

Если применение препарата Респисальф 2 раза в сутки обеспечивает контроль над симптомами, в рамках снижения дозы до минимально эффективной возможно снижение частоты применения препарата до 1 раза в сутки.

Если терапия ингаляционными ГКС не обеспечивает адекватный контроль над заболеванием, то их замена на препарат Респисальф в дозе, терапевтически эквивалентной дозе вводимых ГКС, может улучшить контроль течения бронхиальной астмы.

У пациентов, у которых можно контролировать течение бронхиальной астмы исключительно с помощью ингаляционных ГКС, их замена на препарат Респисальф может позволить снизить дозу ГКС, необходимую для контроля течения бронхиальной астмы.

Препарат Респисальф в дозировке 50 мкг + 100 мкг/доза не предназначен для применения у взрослых и детей с бронхиальной астмой тяжелой степени.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Для взрослых пациентов максимальная рекомендуемая доза составляет 1 ингаляция (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 Респисальф у пожилых пациентов, а также у пациентов с нарушением функции почек или печени.

Способ применения

Ингаляционно.

Пациент должен быть проинформирован о том, что для получения оптимального эффекта препарат следует применять регулярно, даже при отсутствии клинических симптомов бронхиальной астмы и ХОБЛ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

Пациенту следует назначать такую форму препарата, которая содержит дозу флутиказона пропионата, соответствующую тяжести его болезни.

Врач должен регулярно оценивать эффективность лечения пациента.

Определение продолжительности курса терапии и изменение дозы препарата возможно только по рекомендации врача.

Перед началом применения препарата Респисальф пациента следует обучить правильной технике ингаляций.

Информация по проведению ингаляций препарата приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к салметеролу и/или флутиказону, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелая аллергия на белок молока, т.к. остаточные количества белка могут входить в состав вспомогательного вещества – лактозы.

4.4. Особые указания и меры предосторожности

С осторожностью

Как и все другие ингаляционные препараты, содержащие ГКС, препарат Респисальф следует применять с осторожностью у пациентов с острым или латентным туберкулезом легких.

Препарат Респисальф следует назначать с осторожностью при грибковых, вирусных или бактериальных инфекциях органов дыхания.

При применении любых препаратов группы симпатомиметиков, особенно при превышении терапевтических доз, возможно развитие таких сердечно-сосудистых явлений, как увеличение систолического артериального давления и частоты сердечных сокращений. По этой причине препарат Респисальф следует с осторожностью назначать пациентам, страдающим сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе аритмиями, такими как суправентрикулярная тахикардия и экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий.

Все симпатомиметические препараты в дозировках, превышающих терапевтические, могут вызвать транзиторное снижение уровня калия в сыворотке крови. Поэтому препарат Респисальф следует с осторожностью назначать пациентам с гипокалиемией или предрасположенностью к развитию гипокалиемии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

Препарат Респисальф 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.

Любой ингаляционный ГКС может вызывать системные эффекты, особенно при длительном использовании в высоких дозах. Поэтому препарат следует применять с осторожностью при глаукоме, катаракте, остеопорозе.

Имеются очень редкие сообщения о повышении уровня глюкозы в крови, поэтому пациентам с сахарным диабетом следует применять препарат Респисальф с осторожностью (см. раздел 4.8). Препарат Респисальф следует назначать с осторожностью при тиреотоксикозе.

При исследовании 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 сильных ингибиторов CYP3A4 (например, кетоконазола) и салметерола. Ритонавир повышает концентрацию флутиказона пропионата в крови, что может приводить к системным эффектам ГКС. Поэтому рекомендует избегать совместного применения флутиказона пропионата и ритонавира, за исключением случаев, когда потенциальная польза для пациента превышает риск, связанный с системными эффектами ГКС.

Препарат Респисальф не предназначен для облегчения острых симптомов заболевания, поскольку в таких случаях следует применять быстро- и короткодействующий ингаляционный бронходилататор (например, сальбутамол). Пациентов необходимо проинформировать о том, чтобы они всегда имели под рукой лекарственное средство для купирования острых симптомов.

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

Более частое применение бронходилататоров короткого действия для облегчения симптомов свидетельствуют об ухудшении контроля над заболеванием, и 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

дозы ГКС. Если используемая доза препарата Респисальф не обеспечивает адекватный контроль над заболеванием, пациент также должен обратиться к врачу.

Пациентам с бронхиальной астмой нельзя резко прекращать лечение препаратом Респисальф из-за опасности развития обострения, дозу препарата следует снижать постепенно под контролем врача.

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

В клинических исследованиях получены данные об увеличении частоты пневмонии у пациентов с ХОБЛ, получающих комбинацию салметерола и флутиказона. Врачам следует помнить о возможности развития пневмонии при ХОБЛ, поскольку клиническая картина пневмонии и обострения ХОБЛ часто схожи.

Любой ингаляционный ГКС может вызвать системные реакции, особенно при длительном использовании в высоких дозах; следует отметить, однако, что вероятность возникновения таких симптомов намного ниже, чем при лечении пероральными ГКС.

Возможные системные реакции включают синдром Иценко-Кушинга, кушингоидные симптомы, угнетение функции надпочечников, задержка роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракту, глаукому, психомоторную гиперактивность, расстройство сна, беспокойство, депрессию или агрессию (особенно у детей), центральную серозную хориоретинопатию. Поэтому при лечении бронхиальной астмы важно снижать дозу до самой низкой дозы, обеспечивающей эффективный контроль над заболеванием.

В экстренных и плановых ситуациях, способных вызвать стресс, всегда необходимо помнить о возможности угнетения функции надпочечников и быть готовым к применению ГКС.

При проведении реанимационных мероприятий или хирургических вмешательств требуется определение степени надпочечниковой недостаточности.

Ввиду возможности угнетения надпочечников пациентов, переведенных с пероральных ГКС на ингаляционную терапию флутиказона пропионатом, следует лечить с особой осторожностью и регулярно контролировать функцию коры надпочечников. При переводе пациентов с применения 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. После начала лечения ингаляционным флутиказона пропионатом системные ГКС следует отменять постепенно, и такие пациенты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

должны иметь при себе специальную карточку пациента, содержащую указание о возможной потребности в дополнительном введении ГКС стрессовых ситуациях.

У пациентов с обострением бронхиальной астмы, гипоксией необходимо контролировать концентрацию ионов калия (K^+) в плазме крови.

Данные клинического исследования безопасности салметерола, добавляемого к проводимой терапии бронхиальной астмы, по сравнению с плацебо показали, что частота летальных исходов, обусловленных бронхиальной астмой, была значительно выше в группе салметерола. У пациентов афроамериканского происхождения, предположительно, риск серьезных нежелательных явлений со стороны дыхательной системы или летального исхода выше при применении салметерола по сравнению с плацебо, чем у других пациентов.

Значение фармакогенетических факторов или других причин не известно. Влияние, сопутствующее применению ГКС, в этом исследовании не изучалось.

Как и другие ингаляционные препараты, Респисальф может вызывать парадоксальный бронхоспазм, проявляющийся нарастанием одышки непосредственно после применения. В этом случае следует незамедлительно применить быстро- и короткодействующий ингаляционный бронходилататор, отменить препарат Респисальф, обследовать пациента и начать, при необходимости, альтернативную терапию.

Имеются сообщения о побочных реакциях, связанных с фармакологическим действием β_2-агонистов, таких как тремор, субъективное ощущение сердцебиения и головная боль. Однако данные реакции носят кратковременный характер, и их выраженность уменьшается при регулярной терапии.

Некоторые пациенты могут быть более чувствительны к действию ингаляционных ГКС, чем большинство пациентов.

Дети

Рекомендуется регулярно измерять рост детей, которые получают длительную терапию ингаляционным ГКС.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

В обычных ситуациях ингаляции флутиказона пропионата сопровождаются низкими концентрациями его в плазме вследствие интенсивного метаболизма при «первом»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

прохождении 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 у здоровых добровольцев показало, что ритонавир – высокоактивный ингибитор изофермента CYP3A4 – может вызвать резкое повышение концентрации флутиказона пропионата в плазме, вследствие чего существенно снижаются концентрации сывороточного кортизола.

Есть сообщения о клинически значимых лекарственных взаимодействиях у пациентов, которые одновременно получали флутиказона пропионат (интраназально или ингаляционно) и ритонавир. Эти взаимодействия вызывали системные побочные эффекты, свойственные ГКС, такие как синдром Иценко-Кушинга и угнетение функции надпочечников. Учитывая сказанное, следует избегать одновременного применения флутиказона пропионата и ритонавира, кроме тех случаев, когда потенциальная польза для пациента превышает риск системных побочных эффектов ГКС.

Исследования показали, что другие ингибиторы изофермента CYP3A4 вызывают ничтожно малое (эритромицин) и незначительное (кетоконазол) повышение содержания флутиказона пропионата в плазме, при котором практически не снижаются концентрации сывороточного кортизола. Несмотря на это, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении флутиказона пропионата и сильных ингибиторов CYP3A4 (например, кетоконазола), поскольку при таких комбинациях не исключается вероятность повышения концентрации флутиказона пропионата в плазме, что может потенциально увеличить системные эффекты флутиказона пропионата.

При исследовании взаимодействия лекарственных препаратов было обнаружено, что применение в качестве сопутствующей системной терапии кетоконазола значительно превышает концентрацию салметерола в плазме крови (увеличение C_{max} в 1,4 раза и AUC в 15 раз). Это может приводить к удлинению интервала QTc. Следует соблюдать осторожность при совместном назначении сильных ингибиторов CYP3A4 (например, кетоконазола) и салметерола.

Производные ксантина, ГКС и диуретики повышают риск развития гипокалиемии (особенно у пациентов с обострением бронхиальной астмы, при гипоксии). Ингибиторы моноаминооксидазы и трициклические антидепрессанты увеличивают риск развития нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.

Препарат салметерола и флутиказона пропионата совместим с кромоглициевой кислотой.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

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

Беременность

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

Согласно результатам ретроспективного эпидемиологического исследования, не выявлено повышенного риска возникновения серьезных врожденных пороков развития (СВПР) после воздействия флутиказона пропионата на протяжении первого триместра беременности по сравнению с другими ингаляционными ГКС. При проведении исследований репродуктивной токсичности у животных с введением как каждого компонента препарата в отдельности, так и их 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.

Лактация

Концентрация салметерола и флутиказона пропионата в плазме 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. Сопутствующих данных относительно грудного молока женщин нет.

Применение препарата в период грудного вскармливания допустимо только в случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для ребенка.

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

В клинических исследованиях не получено данных о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами, однако, следует учитывать потенциальное побочное действие препарата.

4.8. Нежелательные реакции

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

Резюме нежелательных реакций

Все нежелательные реакции, представленные ниже, характерны для действующих веществ препарата – салметерола и флутиказона пропионата в отдельности. Профиль нежелательных реакций препарата Респисальф не отличается от профиля нежелательных реакций его действующих веществ.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствие с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1 000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1 000); очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Инфекции и инвазии: часто – кандидоз ротовой полости и глотки, пневмония, бронхит; редко – кандидоз пищевода.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – одышка, кожные реакции гиперчувствительности; редко – анафилактические реакции, включая анафилактический шок, ангионевротический отек (главным образом, отек лица и ротоглотки), бронхоспазм.

Нарушения со стороны эндокринной системы: возможные системные эффекты (см. раздел 4.4): редко – синдром Иценко-Кушинга, кушингоидные симптомы, угнетение функции надпочечников, задержка роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костной ткани.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – катаракта; редко – глаукома.

Нарушения метаболизма и питания: нечасто – гипергликемия; очень редко – гипокалиемия.

Психические нарушения: нечасто – тревожность, нарушение сна; редко – беспокойство, изменение в поведении, в том числе гиперактивность и раздражительность (особенно у детей); частота неизвестна – депрессия и агрессия (преимущественно у детей).

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль (см. раздел 4.4); нечасто – тремор (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны сердца: нечасто – учащенное сердцебиение (см. раздел 4.4), тахикардия, фибрилляция предсердий, стенокардия; редко – аритмия, включая желудочковую экстрасистолию, наджелудочковую тахикардию и экстрасистолию.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – назофарингит; часто – охриплость голоса и/или дисфония, синусит; нечасто – раздражение глотки; редко – парадоксальный бронхоспазм (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кровоподтеки.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто – мышечные спазмы, артралгия, миалгия, переломы.

Желудочно-кишечные нарушения: очень редко – диспепсия, тошнота.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом или медицинской сестрой. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/4

Телефон: +374 (10) 23-16-82; +374 (10) 23-08-96; +374 (60) 83-00-73

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

Горячая линия отдела мониторинга безопасности лекарств: +374 (10) 20 05 05, +374 (96) 22 05 05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: http://www.pharm.am

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Факс: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: http://www.rceth.by

Республика Казахстан

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

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

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: http://www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-92-86

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт: http://www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Не рекомендуется назначение препарата в дозах, превышающих указанные в разделе 4.2. Очень важно регулярно пересматривать режим дозирования пациента и снижать дозу до самой низкой из рекомендованных доз, обеспечивающей эффективный контроль симптомов (см. раздел 4.2).

Симптомы

Ожидаемые симптомы и признаки передозировки салметерола типичны для чрезмерной β_2-адренергической стимуляции и включают тремор, головную боль, тахикардию, повышение систолического артериального давления и гипокалиемию.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

Острая передозировка флутиказона пропионата при ингаляционном введении может спровоцировать временное подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Обычно это не требует принятия каких-то экстренных мер, поскольку нормальная функция надпочечников восстанавливается в течение нескольких дней.

При применении препарата в дозах выше рекомендованных в течение длительного периода времени возможно значительное подавление функции коры надпочечников. Описаны редкие случаи острого адреналового криза, которые возникали преимущественно у детей, получавших дозы препарата выше рекомендованных в течение долгого 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 любое быстрое снижение дозы флутиказона пропионата, входящего в состав препарата Респисальф.

Лечение

Специфическое лечение передозировки салметерола и флутиказона отсутствует. В случае передозировки следует проводить поддерживающую терапию и наблюдать за состоянием пациента. При хронической передозировке рекомендуется проводить контроль резервной функции коры надпочечников.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средство для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей; адренергические средства для ингаляционного введения; адренергические средства в комбинации с глюкокортикоидами или другими средствами, кроме антихолинергических средств.

Код АТХ: R03AK06.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат Респисальф – комбинированный препарат, содержит салметерола ксинафоат и флутиказона пропионат, обладающие разными механизмами действия.

Салметерол предотвращает возникновение бронхоспазма, флутиказона пропионат улучшает легочную функцию и предотвращает обострения.

Препарат из-за более удобного дозирования может быть альтернативой для пациентов, которые одновременно получают агонист β_2-адренорецепторов и ингаляционный ГКС из разных ингаляторов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

Салметерол – это селективный длительно действующий (до 12 ч) агонист β_2-адренорецепторов, имеющий длинную боковую цепь, которая связывается с наружным доменом рецептора.

Фармакологические свойства салметерола обеспечивают защиту от индуцируемой гистамином бронхоконстрикции и более длительную бронходилатацию (продолжительностью не менее 12 ч), чем агонисты β_2-адренорецепторов короткого действия.

In vitro исследования показали, что салметерол является мощным ингибитором высвобождения из легких человека медиаторов тучных клеток, таких как гистамин, лейкотриены и простагландин D2 и имеет продолжительный период действия.

Салметерол угнетает раннюю и позднюю фазы ответа на ингаляционные аллергены; ингибирование поздней фазы ответа сохраняется в течение более 30 ч после приема разовой дозы. Однократное введение салметерола ослабляет гиперреактивность бронхиального дерева. Это свидетельствует о том, что салметерол помимо бронхорасширяющей активности обладает дополнительным действием, 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 обострений заболеваний, сопровождающихся обструкцией дыхательных путей. Восстанавливает реакцию пациента на бронходилататоры, позволяя уменьшить частоту их применения. Флутиказона пропионат не вызывает нежелательных явлений, которые наблюдаются при системном применении ГКС.

При длительном применении ингаляционного флутиказона пропионата суточная секреция гормонов коры надпочечников остается в пределах нормы как у взрослых, так и у детей, даже при использовании максимальных рекомендуемых доз. После перевода пациентов, получающих другие ингаляционные ГКС, на применение флутиказона пропионата, суточная секреция гормонов коры надпочечников постепенно улучшается, несмотря на предшествующее и текущее периодическое использование пероральных стероидов. Это указывает на восстановление функции надпочечников на фоне ингаляционного применения флутиказона пропионата. При длительном применении флутиказона пропионата резервная функция коры надпочечников также остается в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

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).

В многоцентровом исследовании, проводимом в США, по изучению применения салметерола при бронхиальной астме (SMART) в течение 28 недель оценивали безопасность салметерола, добавляемого к обычной терапии у взрослых и подростков в сравнении с плацебо. Несмотря на отсутствие существенных различий в основной конечной точке комбинированного числа летальных исходов, вызванных явлениями со стороны дыхательной системы, и явлений со стороны дыхательной системы, представляющих угрозу жизни, в исследовании было показано существенное увеличение количества связанных с бронхиальной астмой летальных исходов среди пациентов, получавших салметерол (13 летальных исходов среди 13176 пациентов, получавших салметерол, по сравнению с 3 летальными исходами среди 13179 пациентов, получавших плацебо). В исследовании не оценивалось влияние одновременного применения ингаляционного ГКС. Исходно только 47 % пациентов сообщали о применении ингаляционных ГКС.

Для оценки безопасности и эффективности комбинации салметерола с флутиказона пропионатом и монотерапии флутиказона пропионатом у пациентов с бронхиальной астмой были проведены два многоцентровых 26-недельных исследования. Одно из них было проведено с участием взрослых и подростков (исследование AUSTRI), а другое – с участием детей в возрасте 4-11 лет (исследование VESTRI). В оба исследования включались пациенты с персистирующей бронхиальной астмой средней или тяжелой степени тяжести с наличием в анамнезе госпитализаций или обострений, связанных с бронхиальной астмой в течение последнего года. Первичная конечная цель каждого исследования заключалась в том, чтобы определить, обладает ли добавление агониста β_2-адренорецепторов длительного действия к терапии ингаляционным ГКС (комбинация салметерола и флутиказона пропионата) не меньшей эффективностью по сравнению с монотерапией ингаляционным ГКС (флутиказона пропионат) в отношении риска развития серьезных нежелательных явлений, связанных с бронхиальной астмой (вызванные бронхиальной астмой госпитализация, эндотрахеальная интубация и летальный исход). Вторичной целью данных исследований являлась оценка эффективности в отношении наличия превосходства комбинации агониста β_2-адренорецепторов длительного действия и ингаляционного ГКС (комбинация салметерола и флутиказона пропионата) над монотерапией ингаляционным ГКС (флутиказона пропионат) по влиянию на развитие тяжелого обострения бронхиальной астмы (определенного как ухудшение течения бронхиальной астмы, требующее

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

применения системных ГКС в течение как минимум 3 дней или госпитализации, либо посещения отделения неотложной помощи по причине бронхиальной астмы, требующей применения системных ГКС).

В общей сложности, 11679 и 6208 пациентов были отобраны и получали лечение в исследованиях AUSTRI и VESTRI, соответственно. В отношении основной конечной точки безопасности, не меньшая эффективность была достигнута в обоих исследованиях. В исследовании AUSTRI 5834 пациента получали лечение комбинацией салметерола и флутиказона пропионата и 5845 – монотерапию флутиказона пропионатом. В отношении первичной конечной цели: за время терапии серьезные нежелательные явления, связанные с бронхиальной астмой, были зарегистрированы у 67 пациентов (у 34 пациентов в группе комбинированной терапии и у 33 пациентов в группе монотерапии). Соотношение рисков составило 1,029 (95 % ДИ 0,638-1,662). В течение исследования не выявили ни одного летального исхода, связанного с бронхиальной астмой, и отмечалось только 2 случая эндотрахеальной интубации – оба в группе монотерапии ингаляционными ГКС. Не меньшая эффективность терапии комбинацией салметерола и флутиказона пропионата по сравнению с монотерапией флутиказона пропионатом была установлена, если 95 % ДИ был меньше, чем 2,0. В исследовании VESTRI 3107 пациентов получали лечение комбинацией салметерола и флутиказона пропионата и 3101 – монотерапию флутиказона пропионатом. Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 27 детей в группе комбинированной терапии и у 21 ребенка – в группе монотерапии ингаляционным ГКС. Соотношение рисков составило 1,285 (95 % ДИ 0,726-2,272). В обеих группах не наблюдали ни одного летального исхода или случая эндотрахеальной интубации. Не меньшая эффективность терапии комбинацией салметерола и флутиказона пропионата по сравнению с монотерапией флутиказона пропионатом была установлена, если 95 % ДИ был меньше, чем 2,657.

5.2. Фармакокинетические свойства

Нет данных, свидетельствующих, что при совместном ингаляционном введении салметерол и флутиказона пропионат влияют на фармакокинетику друг друга, и поэтому фармакокинетические характеристики каждого компонента препарата Респисальф можно рассматривать по отдельности.

Абсорбция

Салметерол действует местно в легочной ткани, поэтому его концентрация в плазме крови не является показателем терапевтического эффектов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

Данные о его фармакокинетике весьма ограничены вследствие технических проблем определения его концентрации: при ингаляции в терапевтических дозах его максимальная концентрация в плазме крови крайне низка (около 200 пг/мл и ниже). После регулярных ингаляций салметерола в крови удается обнаружить гидроксинафтоевую кислоту, равновесные концентрации которой составляют около 100 пг/мл. Эти концентрации в 1000 раз ниже равновесных уровней, наблюдавшихся в исследованиях токсичности. Не наблюдалось неблагоприятных воздействий при длительном регулярном применении препарата (в течение более 12 месяцев) у пациентов с обструкцией дыхательных путей.

Флутиказона пропионат: абсолютная биодоступность ингаляционного флутиказона пропионата у здоровых людей варьирует в зависимости от используемого ингалятора (при использовании ингалятора Мультидиск она составляет 5,5 %). 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. Вначале она более быстрая, но затем ее скорость замедляется.

Часть ингаляционной дозы может быть проглочена, но эта часть вносит минимальный вклад в системную абсорбцию вследствие низкой растворимости флутиказона пропионата в воде и ввиду его пресистемного метаболизма; биодоступность из желудочно-кишечного тракта 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 крови (91 %).

Биотрансформация

Результаты исследований на *in vitro* показали, что салметерол экстенсивно метаболизируется под действием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 до альфа-гидроксисалметерола путем алифатического окисления.

Флутиказона пропионат быстро элиминируется из плазмы крови, главным образом, в результате метаболизма под действием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 до неактивного карбоксильного метаболита. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении известных ингибиторов CYP3A4 и флутиказона, поскольку в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

таких ситуациях возможно повышение содержания флутиказона пропионата в плазме крови.

Элиминация

Нет данных о выведении салметерола.

Выведение флутиказона пропионата характеризуется быстрым клиренсом из плазмы крови (1150 мл/мин) и конечным периодом полувыведения, равным примерно 8 ч.

Почечный клиренс неизменного флутиказона пропионата ничтожно мал (<0,2 %), в виде метаболита почками выводится менее 5 % дозы. Выводится через желудочно-кишечный тракт, преимущественно в виде гидроксилированного метаболита.

Фармакокинетические взаимодействия

Исследование, проведенное с участием 15 здоровых добровольцев, которые одновременно получали салметерол (ингаляционное введение 50 мкг два раза в сутки) и ингибитор изофермента CYP3A4 – кетоконазол (пероральное применение 400 мг один раз в сутки) в течение 7 дней, показало значительное превышение концентрации салметерола в плазме крови (увеличение C_{max} в 1,4 раза и AUC в 15 раз). Не отмечалось увеличения накопления салметерола при применении повторных доз. У 3 пациентов лечение было отменено из-за удлинения интервала QTc или учащенного сердцебиения с синусовой тахикардией. У остальных 12 пациентов одновременное применение салметерола и кетоконазола не оказало клинически значимого эффекта на частоту сердечных сокращений, уровень калия в крови или длительность интервала QTc (см. разделы 4.4 и 4.5).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Респисальф, 50 мкг + 100 мкг/доза, капсулы с порошком для ингаляций

Лактозы моногидрат

Корпус капсулы:

Желатин

Вода очищенная

Крышечка капсулы:

Желатин

Вода очищенная

Краситель железа оксид желтый (Е172)

Титана диоксид (Е171)

Респисальф, 50 мкг + 250 мкг/доза, капсулы с порошком для ингаляций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

Лактозы моногидрат

Корпус капсулы:

Желатин

Вода очищенная

Крышечка капсулы:

Желатин

Вода очищенная

Краситель железа оксид желтый (Е172)

Краситель железа оксид красный (Е172)

Титана диоксид (Е171)

Респисальф, 50 мкг + 500 мкг/доза, капсулы с порошком для ингаляций

Лактозы моногидрат

Корпус капсулы:

Желатин

Вода очищенная

Крышечка капсулы:

Желатин

Вода очищенная

Краситель железа оксид красный (Е172)

Титана диоксид (Е171)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 30 ºС.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 30 капсул банку из полипропилена, укупоренную крышкой из полиэтилена низкой плотности с капсулой гидросорбента. На банку наклеивается этикетка.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку (блистер) из фольги Ал и материала комбинированного ОПА/Ал/ПВХ.

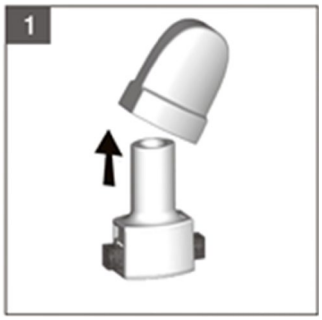
По 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок (блистеров) или по 1 или 2 банки вместе с устройством для ингаляций или без него, и листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

На пачку из картона может быть нанесена этикетка контрольного вскрытия.

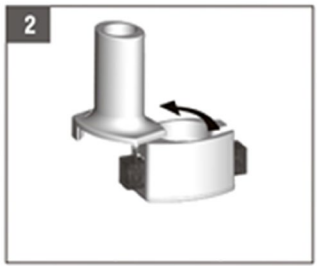
6.6. Особые меры предосторожности при утилизации и другом обращении

Инструкция по использованию ингалятора

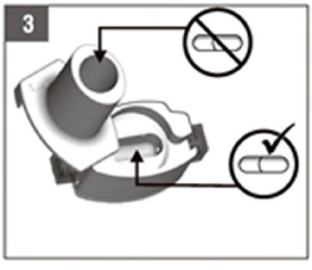
1. Снимите защитный колпачок с ингалятора.



2. Возьмитесь за середину мундштука и основание ингалятора, поверните мундштук по направлению, указанному стрелкой на корпусе, и откройте ячейку для капсулы в основании ингалятора.



3. Сухими руками возьмите одну капсулу из банки или блистера и поместите капсулу в ячейку для капсул. Никогда не кладите капсулу непосредственно в мундштук, в противном случае возникнет угроза попадания капсулы в дыхательные пути и удушья. Не глотайте капсулу, так ка препарат предназначен строго для ингаляционного применения

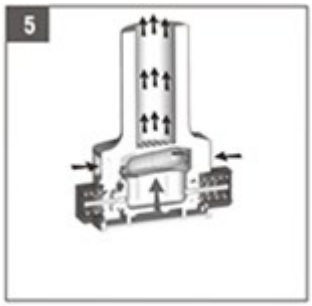


4. Закройте мундштук, вращая его в противоположную сторону от указания стрелки, удерживайте ингалятор в вертикальном положении.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)



5. Удерживая ингалятор в вертикальном положении, нажмите на кнопки в основании ингалятора и проткните капсулу. Отпустите кнопки.



6. Перед тем, как поместить мундштук ингалятора в рот, сделайте полный выдох. Держите ингалятор в руке так, чтобы не задевать кнопки и не закрывать отверстия для входа воздуха.

7. Вложите мундштук ингалятора в рот и плотно сожмите губы вокруг него. Сделайте быстрый, равномерный, максимально глубокий вдох.

8. Выньте мундштук изо рта и задержите дыхание как можно дольше. Затем медленно выдохните. Никогда не выдыхайте через мундштук.

9. Откройте ячейку для капсул: возьмитесь за середину мундштука и основание ингалятора, поверните мундштук по направлению, указанному стрелкой на корпусе.

10. Извлеките капсулу и визуально проверьте ее на наличие проколов и порошка внутри:

– если капсула не проколота и содержит порошок, повторно вставьте ее в ячейку для капсул и повторите процедуру ингаляций, начиная с пункта 4.

– если капсула проколота, но не пустая, повторно вставьте ее в ячейку для капсул и повторите процедуру ингаляции, начиная с пункта 6. Не нажимайте на кнопки повторно.

– если капсула пустая, то Вы получили полную дозу препарата, и эту капсулу нужно выбросить.

11. После использования, при необходимости, протрите мундштук сухой салфеткой, закройте мундштук и наденьте на ингалятор защитный колпачок.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

Поскольку вдыхаемого порошка очень мало, Вы, возможно, не почувствуете вкус порошка после ингаляции. Однако если Вы следовали инструкции, то можете быть уверены в том, что вдохнули необходимую дозу препарата.

Как очищать ингалятор

Регулярно (не реже 1 раза в неделю) очищайте мундштук снаружи сухой салфеткой. Не используйте воду или другие жидкости для очистки мундштука.

Утилизация

Любое неиспользованное лекарственное средство или отходы должны утилизироваться в соответствии с локальными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская область, г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (499) 400 16 99; 8 (496) 218 19 19

Электронная почта: office1@rusbiopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская область, г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (800) 234 16 99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

Республика Армения

ООО «Рудиум Трединг»

г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52

Телефон: +3 749 566 36 68

Электронная почта: rudiumtrading@gmail.com

Республика Беларусь

ООО «ФармАссистенс»

220131, г. Минск, пер. Кольцова, 4-ый, дом 51, 4 этаж, оф. 54

Телефон: +375 29 640 42 86

Электронная почта: pv@pharmassistance.by

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

Республика Казахстан

ТОО «Prime Asia»

050000, г. Алматы, мкр-н Нур Алатау, ул. Темирбек Кожакеев, дом 70

Телефон: +7 (702) 822 50 01

Электронная почта: primeasiallckz@gmail.com

Кыргызская Республика

ОсОО «Медсервис.KG»

720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 131-133

Телефон: +996 312 36-90-39

Электронная почта: medservice.kg@mail.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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