

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Респитрол, 150 мкг, капсулы с порошком для ингаляций.

Респитрол, 300 мкг, капсулы с порошком для ингаляций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: индакатерол.

Респитрол, 150 мкг, капсулы с порошком для ингаляций

Каждая капсула содержит 0,150 мг индакатерола (в виде малеата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Респитрол, 300 мкг, капсулы с порошком для ингаляций

Каждая капсула содержит 0,300 мг индакатерола (в виде малеата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы с порошком для ингаляций.

Респитрол, 150 мкг, капсулы с порошком для ингаляций

Капсулы №3 с прозрачным бесцветным корпусом и крышечкой от светло-желтого до желтого цвета, содержащие белый или почти белый порошок.

Респитрол, 300 мкг, капсулы с порошком для ингаляций

Капсулы №3 с прозрачным бесцветным корпусом и крышечкой от оранжевого до светло-коричневого цвета, содержащие белый или почти белый порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Респитрол показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для длительной поддерживающей терапии нарушений бронхиальной проходимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Респитрол составляет 150 мкг (содержимое 1 капсулы 150 мкг) 1 раз в сутки (1 ингаляция в сутки). Доза препарата может быть увеличена только по рекомендации врача. Ингаляции препарата в дозе 300 мкг (содержимое 1 капсулы 300 мкг) 1 раз в сутки может обеспечить дополнительный клинический эффект у некоторых пациентов, например у больных с тяжелой формой ХОБЛ. Максимальная доза – 300 мкг (содержимое 1 капсулы 300 мкг) 1 раз в сутки (1 ингаляция в сутки). Максимально допустимую дозу препарата превышать нельзя.

Ингаляцию препарата проводят ежедневно 1 раз в сутки в одно и то же время. В случае пропуска ингаляции, на следующий день препарат Респитрол применяют в обычное время.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов в возрасте ≥ 65 лет.

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести. Применение препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени не изучалось.

Пациенты с нарушением функции печени

Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой и умеренной степени тяжести. Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не изучалось.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Респитрол у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены.

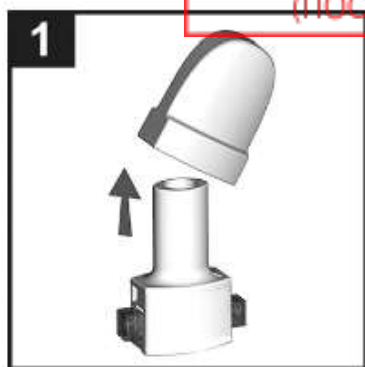
Способ применения

Только для ингаляционного применения!

Препарат Респитрол представляет собой капсулы с порошком для ингаляций, которые следует применять только для ингаляций через рот с помощью специального устройства – ингалятора, который входит в комплект. Препарат Респитрол нельзя принимать внутрь. Капсулы с порошком для ингаляций должны храниться в блистере и извлекаться из него непосредственно перед применением. Перед применением препарата Респитрол пациенты должны быть проинструктированы о правильном использовании устройства для ингаляций. При отсутствии улучшения функции дыхания, следует удостовериться, правильно ли пациент применяет препарат. Препарат Респитрол следует вдыхать, а не глотать.

Инструкция по применению ингалятора

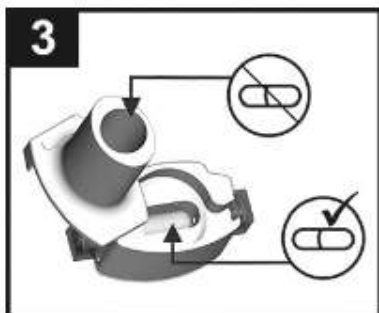
1. Снимите защитный колпачок с ингалятора.



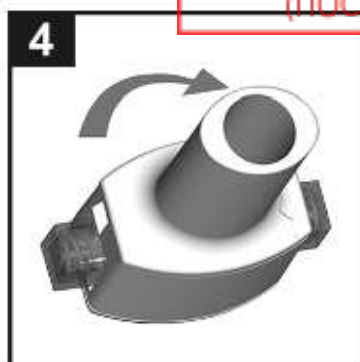
2. Возьмитесь за середину мундштука и основание ингалятора, поверните мундштук по направлению, указанному стрелкой на корпусе, и откройте ячейку для капсулы в основании ингалятора.



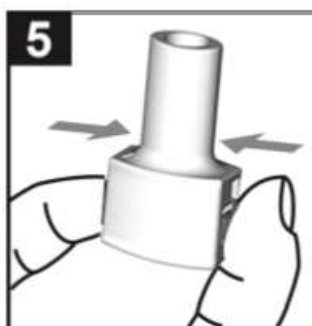
3. Сухими руками возьмите одну капсулу из блистера и поместите капсулу в ячейку для капсул. **Никогда не кладите капсулу непосредственно в мундштук**, в противном случае возникнет угроза попадания капсулы в дыхательные пути и удушья. **Не глотайте капсулу**, так как препарат предназначен строго для ингаляционного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



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



5. Удерживая ингалятор в вертикальном положении, одновременно нажмите до конца на обе кнопки. При прокалывании капсулы должен раздаться «щелчок». Отпустите кнопки.

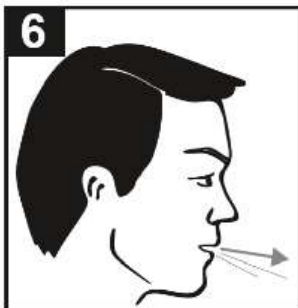


Примечание

На данном этапе при прокалывании капсулы она может разрушиться, вследствие чего маленькие кусочки желатина могут попасть Вам в рот или горло. Поскольку желатин съедобен, это не причинит Вам никакого вреда. Для того, чтобы капсула не разрушалась полностью, следует выполнять следующие требования: соблюдать правила хранения; вынимать капсулу из блистера только непосредственно перед проведением ингаляции.

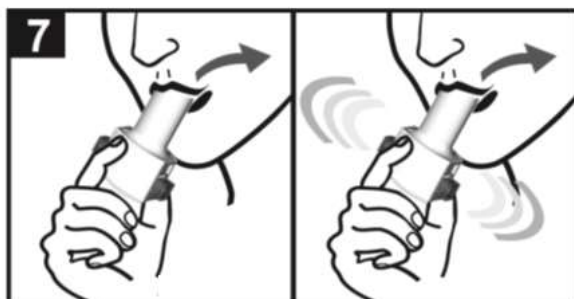
6. Перед тем, как поместить мундштук ингалятора в рот, сделайте полный насколько это возможно, выдох в сторону. Не выдыхайте в ингалятор.

Держите ингалятор в руке так, чтобы не задевать кнопки и не закрывать отверстия для входа воздуха.

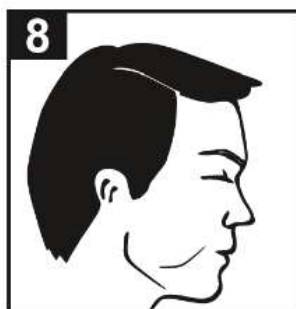


7. Вложите мундштук ингалятора в рот и плотно сожмите губы вокруг него. Сделайте быстрый, равномерный, максимально глубокий вдох. Во время вдоха должен быть

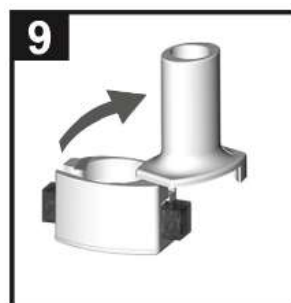
характерный дребезжащий звук, издаваемый капсулой при вращении и рассеивании препарата. Отсутствие дребезжащего звука свидетельствует о блокировке капсулы, в результате чего препарат не рассеивается из капсулы. Если Вы не слышите этот звук, следует немного изменить положение ингалятора или слегка постучать пальцем по основанию ингалятора, после чего повторить вдох.



8. Выньте мундштук из 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 каждого применения прополощите рот водой, а затем выплюньте. Воду нельзя глотать!

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

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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к индакатеролу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует применять с осторожностью: у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми нарушениями (с ишемической болезнью сердца, острым инфарктом миокарда, аритмиями, артериальной гипертензией), с судорожными расстройствами, тиреотоксикозом, сахарным диабетом, у пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала QT, у пациентов, одновременно принимающих лекарственные средства, удлиняющие интервал QT (антиаритмические препараты IA и III классов, трициклические и тетрациклические антидепрессанты, нейролептики, макролиды, противогрибковые препараты, производные имидазола, некоторые антигистаминные, в т. ч. астемизол, терфенадин, эбастин), препараты для общей анестезии из группы барбитуратов, а также у больных, имеющих в анамнезе неадекватный ответ на действие агонистов β_2 -адренорецепторов.

Реакции гиперчувствительности

На фоне применения индакатерола были зарегистрированы реакции гиперчувствительности немедленного типа. Если имеются признаки, свидетельствующие о развитии аллергической реакции (в частности, затрудненное дыхание или глотание, отек

языка, губ и лица, крапивница, кожная сыпь), препарат необходимо отменить и подобрать альтернативную терапию.

Бронхиальная астма

В связи с отсутствием данных по продолжительному применению индакатерола у пациентов с бронхиальной астмой, препарат не следует применять у данной категории пациентов. Применение агонистов β_2 -адренорецепторов длительного действия для терапии бронхиальной астмы может сопровождаться увеличением риска развития серьезных нежелательных реакций (данные получены в результате многоцентрового клинического исследования применения салметерола у пациентов с бронхиальной астмой).

Парадоксальный бронхоспазм

Как и любая другая ингаляционная терапия, применение препарата может приводить к развитию парадоксального бронхоспазма, представляющего угрозу для жизни пациента. В случае возникновения парадоксального бронхоспазма лечение препаратом должно быть немедленно прекращено и назначена альтернативная терапия.

Ухудшение течения основного заболевания

Препарат нельзя применять для купирования острого бронхоспазма, т.е. не применять в качестве экстренной терапии. В случае ухудшения течения ХОБЛ на фоне лечения препаратом, необходимо повторно оценить состояние пациента и пересмотреть режим лечения заболевания.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

У некоторых пациентов индакатерол, как и другие агонисты β_2 -адренорецепторов, может влиять на сердечно-сосудистую систему (увеличивать частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) и т. д.). В случае возникновения нежелательных явлений может потребоваться прекращение терапии препаратом. Кроме того, при применении агонистов β_2 -адренорецепторов могут отмечаться следующие электрокардиографические изменения: уплощение зубца Т, удлинение интервала QT и депрессия сегмента ST (однако клиническая значимость этих изменений не установлена). Таким образом, у пациентов с подтвержденным или предполагаемым удлинением интервала QT или у пациентов, получающих препараты, оказывающие влияние на интервал QT, следует с осторожностью применять длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) или комбинированные препараты, содержащие ДДБА, в том числе индакатерол.

Гипокалиемия

У некоторых пациентов при применении агонистов β_2 -адренорецепторов может отмечаться значительная гипокалиемия, приводящая к развитию нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Снижение концентрации калия в сыворотке крови обычно

бывает преходящим и не требует коррекции. У пациентов с тяжелой ХОБЛ гипокалиемия может усиливаться гипоксией и сопутствующей терапией, что, в свою очередь, может повышать вероятность развития аритмий.

Гипергликемия

При ингаляции высоких доз агонистов β_2 -адренорецепторов возможно повышение концентрации глюкозы в плазме крови. При применении препарата у пациентов с сахарным диабетом следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови. В клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат (в рекомендованных дозах), отмечалось повышение частоты развития клинически значимой гипергликемии в среднем на 1–2 % по сравнению плацебо. Эффективность и безопасность применения препарата у пациентов с некомпенсированным сахарным диабетом не изучались.

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

β_2 -агонисты длительного действия

Препарат не должен одновременно применяться с другими агонистами β_2 -адренорецепторов длительного действия или с лекарственными средствами, в состав которых входят β_2 -агонисты длительного действия.

Препараты, удлиняющие интервал QT

Как и при применении других агонистов β_2 -адренорецепторов, на фоне терапии препаратом возможно удлинение интервала QT. Поскольку данное влияние индакатерола на длину интервала QT может потенцироваться другими лекарственными средствами, индакатерол следует с осторожностью назначать пациентам, получающим ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты или другие препараты, удлиняющие интервал QT. Удлинение интервала QT повышает риск развития желудочковой аритмии.

Симпатомиметические препараты

Одновременное применение индакатерола с симпатомиметиками (как отдельно, так и в составе комбинированной терапии) может повышать риск развития нежелательных явлений. Препарат не должен одновременно применяться с другими агонистами β_2 -адренорецепторов длительного действия или с лекарственными средствами, в состав которых входят агонисты β_2 -адренорецепторов длительного действия.

Гипокалиемия

Одновременное применение с производными метилксантина, глюкокортикостероидами или диуретиками, выводящими калий, может усиливать возможную гипокалиемию, вызываемую агонистами β_2 -адренорецепторов.

Блокаторы β_2 -адренорецепторов

Поскольку блокаторы β_2 -адренорецепторов могут ослаблять эффект или препятствовать действию агонистов β_2 -адренорецепторов, индакатерол не следует применять одновременно с блокаторами β_2 -адренорецепторов (включая глазные капли). При необходимости применения обоих классов препаратов, предпочтительно использовать кардиоселективные блокаторы β_2 -адренорецепторов, однако, применять их необходимо с осторожностью.

Взаимодействие на уровне изофермента CYP3A4 и мембранного переносчика Р-гликопротеина

Было изучено взаимодействие индакатерола со специфическими ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина, таким как кетоконазол, эритромицин, верапамил и ритонавир. Одновременное применение индакатерола с верапамилом привело к 1,4–2-кратному повышению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и 1,5-кратному повышению максимальной концентрации ($C_{\max}$). При применении индакатерола с эритромицином отмечалось повышение AUC в 1,4–1,6 раз и $C_{\max}$ в 1,2 раза. Комбинированная терапия индакатеролом и кетоконазолом вызвала 2-кратное и 1,4-кратное повышение AUC и $C_{\max}$, соответственно. Данное повышение экспозиции вследствие лекарственного взаимодействия не приводило к изменению профиля безопасности. При одновременном применении индакатерола с ритонавиром (ингибитором изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина), отмечалось увеличение AUC в 1,6–1,8 раз, однако $C_{\max}$ оставалось неизменным. При применении индакатерола с другими препаратами лекарственных взаимодействий не наблюдалось. Исследования *in vitro* показали, что индакатерол имеет незначительный потенциал для взаимодействия с препаратами на уровне метаболизма ферментами или на уровне мембранных переносчиков при системной экспозиции, достигаемой при назначении терапевтических доз.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Резюме рисков

Отсутствуют адекватные хорошо контролируемые исследования по применению препарата у беременных, позволяющие дать информацию о риске, ассоциированном с индакатеролом. Данные по применению индакатерола у беременных также отсутствуют. Индакатерол не

оказывал тератогенного действия у крыс или кроликов после подкожного введения соответственно. В связи с отсутствием потенциальных рисков по применению индакатерола у беременных женщин, применение препарата во время беременности возможно только если предполагаемая польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода.

Родовая деятельность и исход родов

Как и другие агонисты β_2 -адренорецепторов, индакатерол может ингибировать родовую деятельность вследствие токолитического действия (релаксирующего действия на гладкую мускулатуру матки).

Данные исследований у животных

Нежелательные реакции в отношении беременности и развития эмбриона / плода у кроликов после подкожного введения были продемонстрированы только при дозах, более чем в 500 раз превышающих достигаемые после ежедневного вдыхания 150 мкг людям (на основе AUC_{0-24ч}).

Лактация

Отсутствует информация о проникновении индакатерола в грудное молоко человека, влиянии на выработку грудного молока, а также о влиянии на ребенка, получающего грудное вскармливание. Однако индакатерол был обнаружен в молоке лактирующих крыс после подкожного введения. Поскольку большое количество препаратов могут поступать в грудное молоко человека, как и другие агонисты β_2 -адренорецепторов, применение препарата в период грудного вскармливания допустимо, только если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для ребенка.

Фертильность

Исследования репродуктивной токсичности и другие исследования у животных не дают оснований полагать, что препарат может влиять на фертильность у мужчин или женщин.

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

Данных о влиянии препарата на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами нет.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

При применении индакатерола в терапевтических дозах наиболее часто отмечались следующие нежелательные реакции (НР): назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, головная боль и мышечные спазмы. Большинство вышеперечисленных НР были

легкой или средней степени выраженности, частота развития данных НР уменьшалась по мере дальнейшего применения.

При применении индакатерола в максимальной (нерекомендуемой) дозе 600 мкг 1 раз в сутки, профиль безопасности существенно не отличался от такового при ингаляции терапевтических доз (150 мкг и 300 мкг 1 раз в сутки). Дополнительными НР был тремор. Также более часто выявлялись назофарингит, мышечные спазмы, головная боль и периферические отеки.

У пациентов с ХОБЛ при ингаляции в рекомендованных дозах индакатерол не оказывает клинически значимого системного β_2 -адреномиметического действия. ЧСС в среднем изменялась не более чем на 1 удар в минуту. Частота развития тахикардии (отмечалась в редких случаях), значимого удлинения интервала QTc (>450 мс для мужчин и >470 мс для женщин) и гипокалиемии была сходной с таковой при приеме плацебо. Изменения концентрации глюкозы в плазме крови были сходными с таковыми в группе плацебо.

В клинических исследованиях в течение 15 секунд после ингаляции индакатерола у пациентов (в 17–20 % случаев) отмечалось развитие спорадического кашля длительностью около 5 секунд. Возникновение кашля после ингаляции индакатерола незначительно беспокоило пациентов и не требовало прекращения лечения индакатеролом (поскольку кашель является симптомом ХОБЛ, и только в 8,2 % случаев больные связывали кашель с применением индакатерола). Не отмечалось связи между кашлем, наблюдавшимся сразу после ингаляции индакатерола, и развитием бронхоспазма, обострением ХОБЛ, ухудшением течения ХОБЛ и снижением эффективности индакатерола.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже приведены НР, отмечавшиеся при применении индакатерола в дозах 150 мкг и 300 мкг 1 раз в сутки у пациентов с ХОБЛ. Нежелательные реакции распределены в соответствии с частотой возникновения. Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	очень часто	назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей
	часто	синусит
Нарушения со стороны иммунной системы	нечасто	реакции гиперчувствительности

Нарушения метаболизма и питания	часто	гипергликемия/впервые выявленный сахарный диабет
Нарушения со стороны нервной системы	часто	головокружение
	нечасто	парестезия
Нарушения со стороны сердца	часто	ишемическая болезнь сердца, сердцебиение
	нечасто	фибрилляция предсердий, тахикардия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	кашель, боль в горле, ощущение раздражения в глотке, ринорея
	нечасто	парадоксальный бронхоспазм
Желудочно-кишечные нарушения	часто	сухость во рту
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	сыпь, зуд
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	часто	мышечный спазм, боль в костях
	нечасто	миалгии
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	периферические отеки, боль в области грудной клетки (некардиогенная)

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.

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 Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: + 375 (17) 242 00 29

Факс: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@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 Байконур, 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>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

После однократного применения индакатерола у пациентов с ХОБЛ в дозе, в 10 раз превышающей максимальную терапевтическую, отмечалось умеренное повышение ЧСС, повышение АД и удлинение интервала QTc. Наиболее вероятными симптомами передозировки индакатеролом являются тахикардия, тремор, сердцебиение, головная боль, тошнота, рвота, сонливость, желудочковая аритмия, метаболический ацидоз, гипокалиемия и гипергликемия (вызванные усилением системного β_2 -адреномиметического действия).

Лечение

Показана поддерживающая и симптоматическая терапия. В тяжелых случаях пациенты должны быть госпитализированы. В случае необходимости возможно применение кардиоселективных блокаторов β -адренорецепторов. Использовать кардиоселективные блокаторы β -адренорецепторов следует с осторожностью, только под строгим медицинским наблюдением, поскольку их применение может провоцировать развитие бронхоспазма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей; адренергические средства для ингаляционного введения; селективные β_2 -адреномиметики.

Код АТХ: R03AC18

Механизм действия

Индакатерол является селективным агонистом β_2 -адренорецепторов длительного действия (в течение 24 часов) при однократном приеме.

Фармакологическое действие агонистов β_2 -адренорецепторов, включая индакатерол, связано со стимуляцией внутриклеточной аденилатциклазы, фермента, который катализирует превращение аденозинтрифосфата (АТФ) в циклический 3',5'-аденозинмонофосфат (циклический АМФ). Повышение содержания циклического АМФ приводит к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов. Индакатерол является практически полным агонистом β_2 -адренорецепторов; стимулирующее действие препарата на β_2 -адренорецепторы в 24 раза сильнее, чем на β_1 -адренорецепторы, и в 20 раз сильнее, чем β_3 -адренорецепторы.

Фармакодинамические эффекты

После ингаляции препарат оказывает быстрое и продолжительное бронходилатирующее действие. Индакатерол обеспечивает стойкое значимое улучшение функции легких (повышение объема форсированного выдоха за 1-ю сек, ОФВ₁) на протяжении 24 часов. Препарат характеризуется быстрым началом действия (в течение 5 минут после ингаляции), сопоставимым с эффектом салбутамола, короткодействующего агониста β_2 -адренорецепторов. Максимальное действие индакатерола отмечается через 2–4 часа после ингаляции. У пациентов, получавших индакатерол в течение 1 года, не отмечалось развития тахифилаксии к бронходилатирующему действию препарата. При применении индакатерола не было выявлено зависимости бронходилатирующего действия от времени ингаляции препарата в течение суток (утром или вечером). Индакатерол снижает

динамическую и статическую гиперинфляцию (повышение объемов легких в конце спонтанного выдоха) у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. При применении препарата отмечается статистически значимое повышение емкости вдоха и ОФВ₁, уменьшение одышки, улучшение переносимости физических нагрузок. Также наблюдается достоверное снижение риска обострений ХОБЛ (увеличение времени до следующего обострения), уменьшение потребности в ингаляционных агонистах β_2 -адренорецепторов короткого действия и улучшение качества жизни пациентов (оценка с помощью сертифицированного опросника госпиталя Святого Георгия).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократной или повторных ингаляций среднее время достижения $C_{\max}$ индакатерола в сыворотке крови составляет около 15 мин. Системная экспозиция индакатерола возрастает при повышении дозы (в диапазоне от 150 мкг до 600 мкг) и имеет дозозависимый характер. После однократной ингаляции абсолютная биодоступность индакатерола – около 43 %. Системная экспозиция является результатом всасывания препарата в легких и в кишечнике. Концентрация индакатерола в сыворотке крови повышается при повторном применении препарата. Равновесная концентрация достигается через 12–15 дней применения препарата. При ингаляции препарата 1 раз в сутки (в дозах от 75 мкг до 600 мкг) в течение 14 дней коэффициент кумуляции индакатерола, оцененный по экспозиции препарата на 1-й и 14 (или 15) дни (площадь под кривой «концентрация-время» в течение 24 часов, AUC_{0-24}) составляет от 2,9 до 3,8.

Распределение

После внутривенного введения объем распределения (V_d) индакатерола составлял 2,361–2,557 л, что указывает на значительное распределение препарата. Связь с белками сыворотки и плазмы крови человека составляет 94,1–95,3 % и 95,1–96,2 %, соответственно.

Биотрансформация

При пероральном приеме меченного радиоактивным изотопом индакатерола неизмененный индакатерол является основным компонентом сыворотки и составляет приблизительно 1/3 от общей AUC_{0-24} , связанной с препаратом. Из метаболитов препарата в сыворотке крови в наибольшей степени определяется гидроксилированное производное индакатерола. Далее преобладают фенольные О-глюкуронид индакатерола и гидроксилированного индакатерола. Позднее выявляются диастереомеры гидроксилированного производного, N-глюкуронид индакатерола и C- и N-дезалкилированные продукты.

УДФ-глюкуронозил трансфераза (UGT1A1) является единственным изоферментом, метаболизирующим индакатерол до фенольного О-глюкуронида. Гидроксилирование

индакатерола в основном происходит с помощью изофермента CYP3A4. Также установлено, что индакатерол является субстратом для мембранного переносчика молекул Р-гликопротеина, однако обладает низким аффинитетом.

Элиминация

Количество неизмененного индакатерола, экскретируемого с мочой, составляет менее 2 % от дозы. Почечный клиренс индакатерола составлял в среднем 0,46–1,20 л/ч. Учитывая, что сывороточный клиренс индакатерола составляет 18,8–23,3 л/ч, очевидно, что выведение препарата через почки незначительное (приблизительно 2–5 % системного клиренса). При пероральном приеме индакатерол выводился в основном через кишечник (90% от дозы): в неизмененном виде (54 % от дозы) и в виде гидроксилированных метаболитов (23 % от дозы). Концентрация индакатерола в сыворотке крови снижается ступенчато со средним конечным периодом полувыведения в диапазоне от 45,5 до 126 ч. Период полувыведения, рассчитанный на основании кумуляции индакатерола после повторного применения, варьировал от 40 до 56 ч, что согласовалось с установленным временем достижения равновесного состояния (12–15 дней).

Возраст, пол, масса тела и раса

Возраст, пол и масса тела не оказывают влияния на фармакокинетику индакатерола у пациентов с ХОБЛ. Влияние расовой принадлежности на фармакокинетические параметры индакатерола маловероятно. Опыт применения препарата у лиц негроидной расы ограничен.

Почечная недостаточность

Поскольку индакатерол выводится почками в незначительной степени, фармакокинетика препарата у пациентов с нарушениями функции почек не изучалась.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика индакатерола (AUC, C_{max} , степень связывания с белками) существенно не изменялась у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени. Применение препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Респитрол, 150 мкг, капсулы с порошком для ингаляций

Лактозы моногидрат.

Респитрол, 300 мкг, капсулы с порошком для ингаляций

Лактозы моногидрат.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Респитрол, 150 мкг, 300 мкг, капсулы с порошком для ингаляций

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку (блистер) из фольги алюминиевой и материала комбинированного из пленки ориентированного полиамида, фольги алюминиевой и пленки поливинилхлорида (ОПА/Ал/ПВХ).

По 1, 3 или 9 контурных ячейковых упаковок (блистеров) вместе с устройством для ингаляций и листком-вкладышем помещают пачку из картона.

На пачку из картона может быть нанесена этикетка контроля первого вскрытия.

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

Утилизация

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

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 Беларусь

ООО «ФармАссистенс»

220131, г. Минск, ул. Гамарника 30, офис 404 (6 этаж)

Телефон: +375 29 640 42 86

Электронная почта: pv@pharmassistance.by

Республика Казахстан

ТОО АЛДИМЕД

050051, г. Алматы, микрорайон Самал 1, дом 1

Телефон: +7-727-263-27-34

Электронная почта: aldimed@mail.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «Медсервис.КГ»

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

Телефон: +996 312 36-90-39

Электронная почта: medservice.kg@mail.ru

Республика Армения

ООО «Рудиум Традинг»

г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52

Телефон: +3 749 566 36 68

Электронная почта: rudiumtrading@gmail.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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