ЛП-№(001346)-(РГ-RU) от 14.12.2022

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Респисальф Эйр, (25 мкг + 50 мкг)/доза, аэрозоль для ингаляций дозированный.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: салметерол+флутиказон.

Каждая доза содержит: салметерола ксинафоат 36,3 мкг (в пересчете на салметерол – 25 мкг), флутиказона пропионат 50 мкг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Аэрозоль для ингаляций дозированный.

Суспензия белого или почти белого цвета, находящаяся в алюминиевом баллоне с дозирующим клапаном.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Респисальф Эйр предназначен взрослым и детям в возрасте 4 лет и старше для регулярного лечения бронхиальной астмы, если показана комбинированная терапия бета$_2$-адреномиметиком длительного действия и ингаляционным глюкокортикостероидом (ГКС):

— пациентам с недостаточным контролем заболевания на фоне постоянной монотерапии ингаляционными ГКС при периодическом использовании бета$_2$-адреномиметика короткого действия;

— пациентам с адекватным контролем заболевания на фоне терапии ингаляционным глюкокортикостероидом и бета$_2$-адреномиметиком длительного действия;

— в качестве стартовой поддерживающей терапии пациентам с персистирующей бронхиальной астмой при наличии показаний к назначению глюкокортикостероидов для достижения контроля над заболеванием;

4.2. Режим дозирования и способ применения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Режим дозирования

Взрослые

Две ингаляции 2 раза в сутки.

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

Если применение препарата Респисальф Эйр 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.

Пациенту следует назначать такую дозировку препарата Респисальф Эйр, которая содержит дозу флутиказона пропионата, соответствующую тяжести его заболевания.

Если терапия ингаляционными ГКС не обеспечивает адекватный контроль над заболеванием, то их замена на препарат Респисальф Эйр 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 Эйр может позволить снизить дозу ГКС, необходимую для контроля течения бронхиальной астмы.

Врач должен регулярно оценивать эффективность лечения пациента.

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

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты, пациенты с нарушением функции почек и печени

Нет необходимости снижать дозу препарата Респисальф Эйр у пациентов пожилого и старшего возраста, а также у пациентов с нарушениями функции почек или печени.

Дети

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Режим дозирования у детей от 4 лет и старше аналогичен режиму дозирования у взрослых. Препарат Респисальф Эйр противопоказан к применению у детей младше 4 лет.

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.

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

Информация по проведению ингаляций препарата Респисальф Эйр 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.
- Детский возраст до 4 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Препарат Респисальф Эйр следует назначать с осторожностью при тиреотоксикозе.

Препарат Респисальф Эйр следует применять 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 Эйр следует с осторожностью назначать пациентам с сердечно-сосудистыми

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

заболеваниями, в том числе с аритмиями, такими как суправентрикулярная тахикардия и экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий.

Препарат Респисальф Эйр следует с осторожностью назначать пациентам с гипокалиемией или с предрасположенностью к развитию гипокалиемии, т.к. все симпатомиметические лекарственные средства в дозировках, превышающих терапевтические, могут вызвать транзиторное снижение концентрации калия (K^+) в плазме крови.

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 концентрации глюкозы в плазме крови, поэтому пациентам с сахарным диабетом следует применять препарат Респисальф Эйр с осторожностью.

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 сильных ингибиторов CYP3A4 (например, кетоконазола) и салметерола.

Препарат Респисальф Эйр 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

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

Любой ингаляционный ГКС может вызвать системные реакции, особенно при длительном использовании в высоких дозах; однако, вероятность возникновения таких симптомов намного ниже, чем при лечении пероральными ГКС (см. раздел 4.9). Возможные системные реакции включают синдром Иценко-Кушинга, кушингоидные симптомы, угнетение функции надпочечников, задержку роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костной ткани, центральную серозную хориоретинопатию, катаракту, глаукому, психомоторную гиперактивность, расстройство сна, беспокойство, депрессию или агрессию. 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 (см. раздел 4.9).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

После начала лечения ингаляционным флутиказона пропионатом системные ГКС следует отменять постепенно, и такие пациенты 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.

Имеются очень редкие сообщения о повышении концентрации глюкозы в плазме крови и об этом следует помнить при назначении комбинации салметерола с флутиказона пропионатом пациентам с сахарным диабетом.

Имеются данные о клинически значимом лекарственном взаимодействии между флутиказона пропионатом и ритонавиром, приводящим к системным эффектам ГКС, включая синдром Иценко-Кушинга и подавление функции надпочечников. Поэтому рекомендуется избегать совместного применения флутиказона и ритонавира, за исключением случаев, когда потенциальная польза для пациентов превышает риск, связанный с системными эффектами ГКС.

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. При применении салметерола по сравнению с плацебо риск серьезных нежелательных реакций со стороны дыхательной системы или летального исхода у пациентов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

афроамериканского происхождения предположительно выше, чем у других пациентов. Значение фармакогенетических факторов или других причин неизвестно.

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

Имеются сообщения о побочных реакциях, связанных с фармакологическим действием бета$_2$-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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

В обычных ситуациях ингаляции флутиказона пропионата сопровождаются низкими концентрациями его в плазме вследствие интенсивного метаболизма при "первом прохождении" и высокого системного клиренса под влиянием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 в кишечнике и печени. Благодаря этому клинически значимые взаимодействие с участием флутиказона пропионата маловероятны.

Исследование лекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев показало, что ритонавир - высокоактивный ингибитор изофермента CYP3A4 - может вызывать резкое повышение концентрации флутиказона пропионата в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

плазме крови, вследствие чего существенно снижаются концентрации сывороточного кортизола. Имеются 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 данный факт, следует избегать одновременного применения флутиказона пропионата и ритонавира, кроме тех случае, когда потенциальная польза для пациента превышает риск системных побочных эффектов ГКС.

Исследования показали, что другие ингибиторы изофермента CYP3A4 вызывают ничтожно малое (эритромицин) и незначительные (кетоконазол) повышение содержания 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 CYP3A4 (например, кетоконазола), поскольку при таких комбинациях не исключается вероятность повышения концентрации флутиказона пропионата в плазме крови, что может потенциально увеличить системные эффекты флутиказона пропионата.

При исследованиях взаимодействия лекарственных препаратов было обнаружено, что применение в качестве сопутствующей системной терапии кетоконазола значительно повышает 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

антидепрессанты увеличивают риск развития нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.

Препарат Респисальф Эйр совместим с лекарственными средствами кромоглициевой кислоты.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении салметерола и флутиказона при беременности ограничены. Применение 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 после воздействия флутиказона пропионата на протяжении первого триместра беременности по сравнению с другими ингаляционными ГКС.

При проведении исследований репродуктивной токсичности у животных с введением салметерола и флутиказона как по отдельности, так и в комбинации, было выявлено влияние на плод избыточных системных концентраций активного бета$_2$-адреномиметика и ГКС.

Обширный опыт клинического применения препаратов данного класса свидетельствует, что при применении 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 салметерола и флутиказона. Соответствующих данных относительно грудного молока женщин нет.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии на фертильность у человека. В исследованиях на животных не было выявлено влияния флутиказона пропионата или салметерола ксинафоната на фертильность самцов или самок.

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

Нет данных о влиянии препарата Респисальф Эйр на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Однако следует учитывать побочные действия, которые может вызвать препарат и, в случае необходимости, воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами, а также от занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Все нежелательные реакции, представленные ниже, характерны для действующих веществ – салметерола и флутиказона пропионата в отдельности. Профиль нежелательных реакций препарата Респисальф Эйр не отличается от профиля нежелательных реакций его действующих веществ. Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные случаи), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Эндокринные нарушения: редко – синдром Иценко-Кушинга, кушингоидные симптомы, угнетение функции надпочечников, снижение минеральной плотности костной ткани, задержка роста у детей и подростков.

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

Психические нарушения: нечасто – тревожность, нарушения сна; редко – беспокойство, изменения в поведении, в том числе повышенная активность и раздражительность; частота неизвестна – депрессия и агрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; нечасто – тремор.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – катаракта; редко – глаукома, центральная серозная хориоретинопатия.

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Инфекции и инвазии: часто – кандидоз ротовой полости и глотки, пневмония (у пациентов с ХОБЛ); редко – кандидоз пищевода.

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

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (495) 698 45 38, +7 (499) 578 02 30

http://roszdravnadzor.gov.ru.

Республика Беларусь:

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Тел.: +375 (17) 299 55 14

Факс.: +375 (17) 299 53 58

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

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, г. Нур-Султан, район Алматы, пр. Бауыржана Момышулы, 2/3

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Тел.: +7 (7172) 78-99-11

http://www.ndda.kz.

Кыргызская Республика:

Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: +996 (312) 21-92-78

http://pharm.kg.

Республика Армения:

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

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/4

Тел.: +374 (10) 23-16-82/08 96/47 32/20 91

Факс.: +374 (10) 23 21 18/29 42

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

http://pharm.am.

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 бета$_2$-адренергической стимуляции и включают тремор, головную боль, тахикардию, повышение систолического артериального давления и гипокалиемию.

Острая передозировка флутиказона пропионата при ингаляционном введении может спровоцировать временное подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Обычно это не требует принятия каких-то

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 дозу комбинации салметерола и флутиказона пропионата 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 Эйр.

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: бронходилатирующее средство комбинированное (бета$_2$-адреномиметик селективный + глюкокортикостероид местный)

Код АТХ: R03AK06

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Респисальф Эйр – комбинированный препарат, содержащий два активных компонента: салметерол и флутиказон, обладающих разными механизмами действия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Салметерол предотвращает возникновение симптомов бронхоспазма, флутиказона пропионат улучшает легочную функцию и предотвращает обострение заболевания.

Препарат Респисальф Эйр благодаря удобному режиму дозирования может быть альтернативой для пациентов, которые одновременно получают бета$_2$-адреномиметик и ингаляционный ГКС из разных ингаляторов.

Салметерол – это селективный длительно действующий (до 12 часов) бета$_2$-адреномиметик, имеющий в своей структуре длинную боковую цепь, которая связывается с наружным доменом рецептора.

Фармакологические свойства салметерола обеспечивают более эффективную защиту от индуцируемой гистамином бронхоконстрикции и более длительную бронходилатацию (продолжительностью не менее 12 часов), чем бета$_2$-адреномиметики короткого действия.

In vitro исследования показали, что салметерол является мощным ингибитором высвобождения из легких человека медиаторов тучных клеток, таких как гистамин, лейкотриены и простагландин D_2 и имеет продолжительный период действия.

Салметерол угнетает раннюю и позднюю фазы ответа на ингаляционные аллергены.

Ингибирование поздней фазы сохраняется в течение более 30 часов после применения разовой дозы, в то время, когда бронходилатирующий эффект уже отсутствует.

Однократное введение салметерола ослабляет гиперактивность бронхиального дерева.

Это свидетельствует о том, что салметерол помимо бронхорасширяющей активности обладает дополнительным действием, не связанным с расширением бронхов, значение которого окончательно не установлено. Этот механизм действия отличается от противовоспалительного эффекта ГКС.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

противовоспалительное и противоаллергическое действие в легких, что приводит к уменьшению клинической симптоматики, снижению частоты обострений бронхиальной астмы. Флутиказона пропионат не вызывает нежелательных явлений, которые наблюдаются при применении ГКС системного действия.

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 ГКС. Это указывает на восстановление 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).

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 13 176

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

пациентов, получавших салметерол, по сравнению с 3 летальными исходами среди 13 179 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 бета$_2$-агониста 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 бета$_2$-агониста 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 применения системных ГКС в течение как минимум 3 дней или госпитализации, либо посещения отделения неотложной помощи по причине бронхиальной астмы, требующей применения системных ГКС).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В общей сложности, 11 679 и 6 208 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 5 834 пациента получали лечение комбинацией салметерола и флутиказона пропионата и 5 845 - 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 3 107 пациентов получали лечение комбинацией салметерола и флутиказона пропионата и 3 101 - 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

друг друга, и поэтому фармакокинетические характеристики каждого компонента препарата Респисальф Эйр можно рассматривать по отдельности.

Абсорбция

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

Флутиказона пропионат: абсолютная биодоступность ингаляционного флутиказона пропионата у здоровых людей варьирует в зависимости от используемого ингалятора, при введении комбинации салметерола и флутиказона с помощью дозированного аэрозоля для ингаляций она составляет 5,3%. 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 а-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 таких ситуациях возможно повышение плазмы в крови.

Элиминация

Нет данных относительно выведения салметерола.

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

Почечный клиренс неизменного флутиказона пропионата ничтожно мал (менее 0,2%), в виде метаболита почками выводится менее 5 % дозы.

Особые группы пациентов

Нет необходимости снижать дозу препарата Респисальф Эйр у пациентов пожилого и старшего возраста, а также у пациентов с нарушениями функции почек или печени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сорбитана триолеат

Этанол

Тетрафторэтан

6.2. Несовместимость

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке (баллон в пачке). Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

120 доз в алюминиевый баллон с дозирующим клапаном, снабженный ингаляционным устройством с защитным колпачком. Каждый баллон вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку.

На пачку из картона может быть нанесена этикетка контрольного вскрытия.

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

Инструкция по проведению ингаляций

Проверка ингалятора

Перед первым использованием ингалятора снимите защитный колпачок с мундштука ингалятора, хорошо встряхните ингалятор и нажмите на баллон, выпуская три дозы препарата в воздух.

В случае, если ингалятор не использовался неделю или более, снимите защитный колпачок с мундштука ингалятора, хорошо встряхните ингалятор и нажмите на баллон, выпуская одну дозу препарата в воздух.

Проведение ингаляций

Шаг 1. Снимите защитный колпачок с мундштука ингалятора, слегка сдавив колпачок с боков (рис.1).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

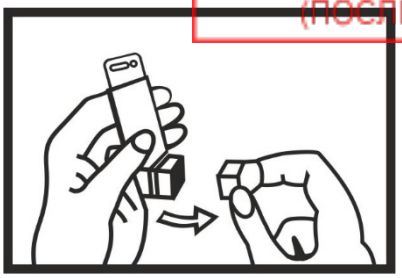


рис.1

Шаг 2. Осмотреть ингалятор снаружи и изнутри, включая мундштук, на предмет обнаружения посторонних предметов.

Шаг 3. Энергично встряхнуть ингалятор для равномерного перемешивания содержимого ингалятора.

Шаг 4. Взять ингалятор так, чтобы он был между большим пальцем и остальными пальцами одной руки в вертикальном положении дном вверх, при этом большой палец должен располагаться на основании под мундштуком (рис.2).

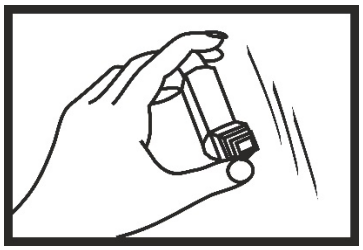


рис.2

Шаг 5. Выдохнуть настолько глубоко, насколько возможно (рис.3), затем поместить мундштук в рот между зубами, сомкнув губы вокруг него, но не прикусывая мундштук (рис.4). Не выдыхайте в ингалятор!



рис.3

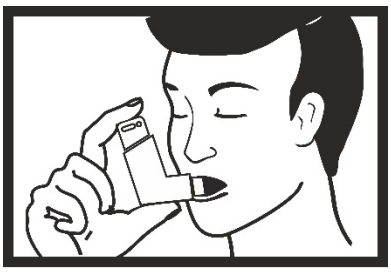


рис.4

Шаг 6. Сразу же после начала вдоха через рот, нажать на верхушку ингалятора, чтобы осуществить распыление препарата, при этом продолжать глубоко и медленно вдыхать.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Шаг 7. Задерживая дыхание, вынуть ингалятор изо рта и убрать палец с верхушки ингалятора. Продолжать задерживать дыхание настолько долго, насколько это возможно (рис.5).



рис.5

Шаг 8. Для осуществления второго распыления следует удерживать ингалятор вертикально и примерно через 30 сек повторить пункты 3–7.

Шаг 9. После применения ингалятора необходимо прополоскать рот водой и затем выплюнуть ее.

Шаг 10. Немедленно закрыть колпачок мундштука (рис.6) путем нажатия и защелкивания в нужном положении. Если защелкивания не происходит, поверните колпачок мундштука и попробуйте закрыть мундштук еще раз. Не нажимайте на колпачок с усилием.

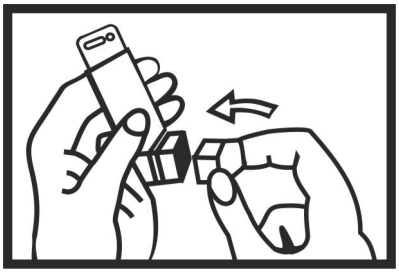


рис.6

После ингаляции препарата Респисальф Эйр рекомендуется прополоскать рот и горло водой. *Воду нельзя глотать!*

Препарат также может применяться через спейсер. Внимание! Выполняя Шаги 5, 6 и 7, нельзя торопиться.

Следует начинать вдох как можно медленнее, непосредственно перед нажатием на клапан ингалятора.

Первые несколько раз рекомендуется попрактиковаться перед зеркалом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Если Вы видите "туман", выходящий из верхней части ингалятора или из уголков рта, то Вам следует начать все заново, начиная с пункта 2.

Если врач дал Вам другие инструкции по пользованию ингалятора, то строго соблюдайте их. Свяжитесь с врачом, если у Вас возникнут трудности с использованием ингалятора.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

Чистка ингалятора

Ингалятор необходимо чистить не реже одного раза в неделю.

1. Удалите защитный колпачок с мундштука.
2. Не вынимайте металлический баллончик из пластикового кожуха.
3. Сухой тканью или ватным тампоном протрите мундштук и пластиковый кожух изнутри и снаружи.
4. Закройте мундштук защитным колпачком.

Не погружайте металлический баллончик в воду.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация.

ООО «ПСК Фарма», 141983, Московская область, г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1.

Тел.: 8 (800) 234 16 99.

E-mail: pv@rusbiopharm.ru.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма», 141983, Московская область, г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1.

Тел.: 8 (800) 234 16 99.

E-mail: pv@rusbiopharm.ru.

Республика Беларусь

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ООО «ФармАссистенс», 220131, г. Минск, пер. Кольцова, 4-ый, дом 51, 4 этаж, оф. 54.

Тел: +375 29 640 42 86.

e-mail: pv@pharmassistance.by.

Республика Казахстан

ТОО «Prime Asia», 050000, г. Алматы, мкр-н Нур Алатау, ул. Темирбек Кожакеев, дом 70.

Тел.: +7 (702) 822 50 01.

E-mail: Primeasiallckz@gmail.com.

Республика Киргизия

ОсОО «Медсервис.KG», 720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 131-133.

Тел.: +996 312 36-90-39.

E-mail: medservice.kg@mail.ru.

Республика Армения

ООО «Рудиум Трединг», г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52.

Тел.: +37495663668.

E-mail: rudiumtrading@gmail.com.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

27.10.2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.10.2022 № 24656
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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