

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Серетид, 25/50 мкг/доза, 25/125 мкг/доза, 25/250 мкг/доза, аэрозоль для ингаляций дозированный

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

25/50 мкг/доза: Содержание в одной дозе: Действующее вещество: Салметерола ксинафоат 36,3 мкг (эквивалентно салметерола 25,0 мкг). Флутиказона пропионат 50,0 мкг.

25/125 мкг/доза: Содержание в одной дозе: Действующее вещество: Салметерола ксинафоат 36,3 мкг (эквивалентно салметерола 25,0 мкг). Флутиказона пропионат 125,0 мкг.

25/250 мкг/доза: Содержание в одной дозе: Действующее вещество: Салметерола ксинафоат 36,3 мкг (эквивалентно салметерола 25,0 мкг). Флутиказона пропионат 250,0 мкг.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в Разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Аэрозоль для ингаляций дозированный

Описание:

Алюминиевый ингалятор с вогнутым дном, герметично закрытый дозирующим клапаном. Внутренняя поверхность ингалятора и клапана не должна иметь видимых дефектов. Содержимое ингалятора представляет собой суспензию белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Салметерол/флутиказона пропионат предназначен для постоянной терапии бронхиальной астмы у пациентов, которым показано применение комбинированного лекарственного препарата, содержащего бета₂-адреномиметик длительного действия и ингаляционный кортикостероид:

- у пациентов с недостаточным контролем заболевания на фоне постоянной терапии ингаляционными кортикостероидами и периодического использования β₂-адреномиметика короткого действия «по требованию»;

Или

- у пациентов с адекватным контролем заболевания на фоне терапии ингаляционным кортикостероидом и β₂-адреномиметиком длительного действия.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Серетид предназначен только для ингаляций.

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

Состояние пациента должно регулярно оцениваться врачом для того, чтобы убедиться, что пациент получает оптимальную дозировку лекарственного препарата. Изменение дозы препарата возможно только по рекомендации врача. Доза должна титроваться до самой низкой, при которой сохраняется эффективный контроль симптомов. Если контроль поддерживается на фоне приема комбинированного препарата в самых низких дозах дважды в сутки, то следующим шагом может быть пробное назначение ингаляционных кортикостероидов в виде монотерапии. В качестве альтернативы у пациентов, нуждающихся в β_2 -адреномиметиках длительного действия, возможен переход на прием препарата Серетид один раз в сутки, если, по мнению лечащего врача, этого будет достаточно для поддержания контроля над заболеванием. В этом случае, если пациент испытывает ночные симптомы, дозу препарата Серетид следует принимать на ночь, если же симптомы возникают в дневное время, препарат следует принимать утром.

Пациенту следует назначать такую дозировку препарата Серетид, которая содержит дозу флутиказона пропионата, соответствующую тяжести его болезни. Внимание: дозировка препарата Серетид 25 мкг/50 мкг не назначается взрослым и детям с тяжелым течением бронхиальной астмы. Если пациенту требуются дозы лекарственного препарата, отличающиеся от рекомендуемых, необходимо назначение соответствующих доз бета-агонистов и/или кортикостероидов.

Рекомендуемые дозы:

Взрослые и дети 12 лет и старше:

Две ингаляции (25 мкг салметерола и 50 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки, или

Две ингаляции (25 мкг салметерола и 125 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки, или

Две ингаляции (25 мкг салметерола и 250 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки.

Кратковременный пробный курс лечения препаратом Серетид может быть рекомендован в качестве стартовой поддерживающей терапии у взрослых и подростков со среднетяжелой персистирующей астмой (ежедневное возникновение симптомов, ежедневное использование препаратов для быстрого купирования симптомов и среднетяжелое или тяжелое нарушение функции легких), когда необходимо быстрое достижение контроля над заболеванием. В этих случаях рекомендуемая начальная доза составляет две ингаляции по 25 мкг салметерола и 50 мкг флутиказона пропионата два раза в сутки. После достижения контроля астмы лечение может быть пересмотрено для решения вопроса о возможности назначения ингаляционных кортикостероидов в виде монотерапии. При переходе на монотерапию важно проводить регулярную оценку состояния пациента.

В случае отсутствия одного или двух критериев степени тяжести явная польза применения препарата Серетид по сравнению с ингаляционным флутиказона пропионатом в качестве

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

начальной поддерживающей монотерапии не была продемонстрирована. В основном, ингаляционные кортикостероиды остаются терапией первой линии для большинства пациентов. Серетид не предназначен для начального ведения астмы легкой степени. Дозировка 25 мкг/50 мкг не подходит для лечения взрослых и детей с тяжелой астмой; у пациентов с тяжелой астмой рекомендуется установить соответствующую дозу ингаляционных кортикостероидов перед применением любых комбинированных препаратов с фиксированной дозой.

Дети 4 лет и старше:

Две ингаляции (25 мкг салметерола и 50 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки. Максимальная разрешенная доза флутиказона пропионата в составе препарата Серетид у детей составляет 100 мкг 2 раза в сутки.

В настоящее время нет данных о применении препарата Серетид у детей до 4 лет. Дети в возрасте до 12 лет могут испытывать трудности в синхронизации распыления аэрозоля (срабатывания ингалятора) и вдоха. Пациентам, которые испытывают или могут испытывать трудности в координации распыления аэрозоля и вдоха, рекомендуется при применении ингалятора Серетид пользоваться спейсерным устройством. Результаты недавно проводившегося клинического исследования свидетельствуют о том, что показатели экспозиции у пациентов детского возраста, пользующихся спейсерным устройством, схожи с показателями экспозиции у взрослых пациентов, не пользующихся спейсерным устройством, и у пациентов детского возраста, использующих мультидиск; это говорит о том, что применение спейсерных устройств помогает избежать проблем, связанных с неотработанной техникой пользования ингалятором (см. раздел 5.2)

Можно применять (в зависимости от нормативных требований в той или иной стране) такие спейсерные устройства, как Волюматик (Volumatic).

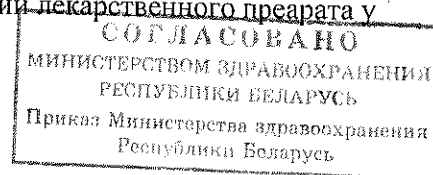
Пациенты должны получить инструктаж по надлежащему применению ингалятора и спейсера, а также по правилам ухода за ними; для гарантированного оптимального поступления ингалируемого препарата в легкие следует проверить уровень владения пациентами техникой пользования ингалятором и спейсером (см. разделы 5.1, 6.6). **Пациентам следует использовать один и тот же тип спейсерного устройства, так как переход на спейсер другого типа может привести к изменению дозы препарата, поступающей в легкие (см. раздел 4.4).**

После начала применения спейсера или смены спейсера всегда следует проводить повторное титрование дозы до достижения минимально эффективной дозы.

Особые группы пациентов

Нет необходимости снижать дозу препарата Серетид у пожилых пациентов, а также у пациентов с нарушениями функции почек. Данных о применении лекарственного препарата у пациентов с нарушениями функции печени не получено.

4.3 Противопоказания



Гиперчувствительность к активным компонентам препарата или к любым вспомогательным веществам, указанным в разделе 6.1

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Серетид не предназначен для купирования острых симптомов астмы, для которых требуется применение быстро- и короткодействующего бронходилататора. Пациентам следует рекомендовать всегда иметь под рукой ингалятор, предназначенный для облегчения состояния во время острого приступа астмы.

Не следует начинать применение препарата Серетид во время обострения, существенного ухудшения или острого прогрессирования астмы.

В ходе лечения препаратом Серетид могут наблюдаться серьезные нежелательные реакции, связанные с астмой, а также обострения заболевания. Пациентов следует проинформировать о необходимости продолжать лечение и обратиться к лечащему врачу в случае, если симптомы астмы не поддаются контролю или ухудшаются после начала применения Серетид.

Как увеличение частоты применения препаратов, облегчающих дыхание (короткодействующие бронходилататоры), так и снижение терапевтического ответа на применение облегчающих препаратов свидетельствует об ухудшении контроля астмы и требует обращения пациента к врачу.

Внезапное и прогрессирующее ухудшение контроля астмы может быть потенциально опасным для жизни, поэтому пациент должен незамедлительно обратиться к врачу. Следует рассмотреть возможность увеличения дозы кортикостероида.

Дозу препарата Серетид можно постепенно снизить после того, как симптомы астмы будут взяты под контроль. Важно проводить снижение дозы под систематическим наблюдением врача. Следует применять минимально эффективную дозу препарата Серетид (см. раздел 4.2).

Лечение Серетидом нельзя резко прекращать у пациентов с астмой в связи с риском обострения. Дозу препарата следует снижать постепенно под контролем врача.

Как и другие ингаляционные препараты, содержащие кортикостероиды, Серетид следует применять с осторожностью у пациентов с активным или латентным туберкулезом легких, грибковыми, вирусными и другими инфекциями дыхательных путей. В случае необходимости следует незамедлительно начать соответствующее лечение.

В редких случаях Серетид может вызывать аритмии сердца, такие как суправентрикулярная тахикардия, экстрасистолии и фибрилляция предсердий, а также незначительное преходящее снижение уровня калия в сыворотке крови при применении высоких терапевтических доз. Серетид следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелыми сердечно-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

сосудистыми заболеваниями или с нарушениями сердечного ритма, а также у больных сахарным диабетом, тиреотоксикозом, у пациентов с неоткорректированной гипокалиемией или у пациентов, предрасположенных к снижению уровня калия в сыворотке.

В очень редких случаях отмечалось повышение уровня глюкозы в крови (см. раздел 4.8), это следует учитывать, назначая препарат пациентам с сахарным диабетом.

Ингаляционные препараты могут вызывать парадоксальный бронхоспазм, который проявляется усилением хрипов и одышкой непосредственно после ингаляции препарата. Парадоксальный бронхоспазм необходимо немедленно купировать с помощью быстродействующего ингаляционного бронходилататора. Следует незамедлительно отменить препарат Серетид, произвести оценку состояния пациента и при необходимости назначить альтернативную терапию.

Имеются сообщения о фармакологических побочных эффектах лечения агонистом β_2 -адренорецепторов, таких как тремор, сердцебиение и головная боль, которые обычно бывают транзиторными и ослабевают по мере продолжения терапии.

Любые ингаляционные кортикостероиды могут вызывать системные эффекты, особенно при длительном применении высоких доз. Вероятность возникновения таких симптомов намного ниже, чем при лечении пероральными кортикостероидами. Возможные системные эффекты включают синдром Кушинга, кушингоидные черты, угнетение функции надпочечников, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракту и глаукому, а также, в более редких случаях, психологические и поведенческие эффекты, такие как психомоторная гиперактивность, расстройство сна, тревога, депрессивный синдром и агрессивность (особенно у детей) (информацию о системных эффектах ингаляционных кортикостероидов у детей и подростков смотрите далее: подзаголовок "Дети"). Поэтому важно регулярно проводить оценку состояния пациента и снижать дозу ингаляционного кортикостероида до минимально эффективной, при которой поддерживается оптимальный контроль астмы.

Длительная терапия высокими дозами ингаляционных кортикостероидов может привести к подавлению функции коры надпочечников и развитию острого адреналового криза. Очень редкие случаи угнетения функции коры надпочечников и острого адреналового криза описаны также при применении флутиказона пропионата в диапазоне доз от 500 до <1000 мкг. Ситуации, потенциально запускающие острый адреналовый криз, включают травму, хирургическое вмешательство, инфекцию или любое резкое снижение дозы. Проявляющиеся симптомы, как правило, неопределенные и могут включать анорексию, боль в области живота, снижение массы тела, усталость, головную боль, тошноту, рвоту, гипотензию, угнетение сознания, гипогликемию и эпилептические припадки. В ситуациях, способных вызвать стресс, или в период планового оперативного вмешательства необходимо быть готовым к дополнительному применению кортикостероидов.

Системное всасывание салметерола и флутиказона пропионата происходит преимущественно в легких. Поскольку использование спейсера с ингалятором отмеренных доз может увеличить поступление препарата в легкие, следует учитывать вероятность

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

увеличения риска развития нежелательных системных эффектов.

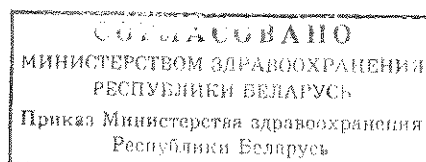
Преимущества терапии с применением ингалируемого флутиказона пропионата должны минимизировать потребность в пероральных стероидах, однако у пациентов, переходящих с пероральных стероидов, на протяжении значительного периода времени может сохраняться риск нарушения адреналового резерва. Поэтому пациентов, переведенных с пероральной терапии, следует лечить с особой осторожностью при условии регулярного контроля функции коркового слоя надпочечников. Риску также могут быть подвержены пациенты, получавшие в прошлом неотложную терапию высокими дозами кортикостероидов. В экстренных и плановых стрессовых клинических ситуациях следует всегда иметь в виду возможность остаточных нарушений функции надпочечников и рассматривать необходимость соответствующей кортикостероидной терапии. Для оценки степени нарушения функции надпочечников перед плановыми хирургическими вмешательствами может потребоваться консультация специалиста.

Применение ритонавира может привести к значительному увеличению концентрации флутиказона пропионата в плазме крови. Поэтому следует избегать одновременного применения, за исключением случаев, когда потенциальная польза для пациента превышает риск системных побочных эффектов кортикостероидов. Повышенный риск системных побочных эффектов имеет место также при одновременном применении флутиказона пропионата и других мощных ингибиторов СYP3A (см. раздел 4.5).

Результаты продолжавшегося 3 года клинического исследования с участием пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОБЛ), получавших салметерол и флутиказона пропионат в виде комбинации с фиксированной дозой посредством устройства Мультидиск / Аксхалер в сравнении с плацебо, свидетельствовали о повышенной частоте случаев инфекции нижних дыхательных путей (в особенности пневмонии и бронхита) (см. раздел 4.8). В данном исследовании пациенты более старшего возраста, пациенты с низким индексом массы тела ($< 25 \text{ кг/м}^2$) и пациенты с очень тяжелой формой заболевания (ОФВ1 $< 30\%$ от должных величин) находились в группе повышенного риска развития пневмонии, независимо от лечения. Лечащие врачи должны постоянно учитывать возможность развития пневмонии и других инфекций нижних дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ, поскольку клинические проявления этих инфекций и обострения зачастую схожи. Если у пациента с ХОБЛ тяжелой степени развивается пневмония, терапию препаратом Серетид следует пересмотреть. Безопасность и эффективность препарата Серетид, аэрозоль для ингаляций дозированный, не изучались при применении у пациентов с ХОБЛ, поэтому данная лекарственная форма Серетид не предназначена для лечения больных ХОБЛ.

Совместное применение системного кетоконазола значительно увеличивает системное воздействие салметерола. Это может привести к увеличению частоты системных эффектов (например, к удлинению интервала QTc и к учащенному сердцебиению). Таким образом, следует избегать одновременного применения с кетоконазолом или с другими мощными ингибиторами СYP3A4, за исключением случаев, когда потенциальная польза для пациента превышает риск системных побочных эффектов салметерола (см. раздел 4.5).

Спортсменам следует обратить внимание на то, что Серетид содержит два активных



ингредиента, способных вызвать положительную реакцию контрольных антидопинговых тестов.

Нарушения зрения

Применение системных или местных кортикостероидов может приводить к нарушениям зрения. При появлении расплывчатого зрения или других зрительных нарушений пациенту необходимо обратиться к офтальмологу для оценки возможных причин. Они могут быть вызваны катарактой, глаукомой или редкими заболеваниями, такими как центральная серозная хориоретинопатия, о которых сообщалось после применения системных или местных кортикостероидов.

Дети

Дети и подростки в возрасте <16 лет, получающие высокие дозы флутиказона пропионата (как правило, ≥ 1000 мкг/сутки) могут быть подвержены особому риску. Возможно развитие системных эффектов, особенно при длительном применении высоких доз. Возможные системные эффекты включают синдром Кушинга, кушингоидные черты, угнетение функции надпочечников, острый адреналовый криз и задержку роста у детей и подростков, а также, в более редких случаях, психологические и поведенческие эффекты, такие как психомоторная гиперактивность, расстройство сна, тревога, депрессивный синдром и агрессивность.

Следует рассмотреть возможность осмотра ребенка или подростка педиатром, специализирующимся на лечении болезней органов дыхания.

Рекомендуется регулярно контролировать рост детей, длительное время получающих терапию ингаляционными кортикостероидами. Дозу ингаляционного кортикостероида следует снижать до минимально эффективной, при которой поддерживается оптимальный контроль астмы.

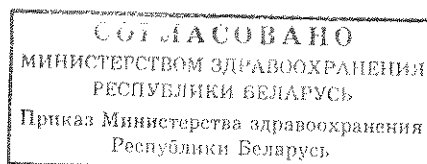
4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

β -адреноблокирующие могут снижать или противодействовать эффекту салметерола. У пациентов с астмой следует избегать применения как неселективных, так и селективных блокаторов β -адренергических рецепторов, за исключением случаев, когда для их использования имеются веские основания.

Применение агонистов β_2 -адренорецепторов может привести к развитию тяжелой гипокалиемии. Следует соблюдать особые меры предосторожности в случаях острой тяжелой астмы, поскольку данный эффект может быть усилен одновременным применением производных ксантина, стероидов и диуретиков.

Одновременное применение других препаратов, содержащих β -адренергические вещества, может вызывать потенциально усиливающий эффект.

Флутиказона пропионат



Низкие показатели концентрации в плазме крови в обычных условиях после ингалирования флутиказона пропионата достигаются за счет интенсивного пресистемного метаболизма и высокого общего клиренса под влиянием фермента СУР3А4 системы цитохрома Р450 в кишечнике и печени. Поэтому клинически значимые взаимодействия с участием флутиказона пропионата представляются маловероятными.

В ходе исследования взаимодействия с участием здоровых добровольцев, получавших флутиказона пропионат интраназально, при применении ритонавира (мощного ингибитора фермента СУР3А4 системы цитохрома Р450) в дозе 100 мг два раза в сутки отмечалось увеличение концентрации флутиказона пропионата в плазме крови в несколько сотен раз, что в результате приводило к выраженному снижению концентрации кортизола в сыворотке крови. Сведения по данному взаимодействию применительно к ингаляционному флутиказона пропионату отсутствуют, вместе с тем, предполагается выраженное увеличение уровней флутиказона пропионата в плазме крови. Отмечались случаи синдрома Кушинга и угнетения функции надпочечников. Применение данной комбинации следует избегать, за исключением случаев, когда потенциальная польза для пациента превосходит повышенный риск системных побочных эффектов глюкокортикоида.

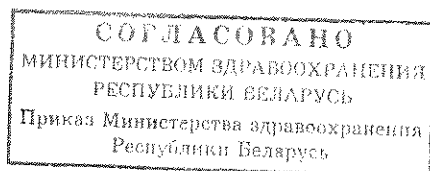
Результаты небольшого клинического исследования с участием здоровых добровольцев свидетельствовали о том, что при применении несколько менее мощного ингибитора СУР3А кетоконазола показатели экспозиции флутиказона пропионата после однократной ингаляции увеличились на 150%. Это привело к более значительному снижению концентрации кортизола в плазме крови, чем при применении одного флутиказона пропионата. Предполагается, что одновременное применение с другими мощными ингибиторами СУР3А, такими как итраконазол и кобицистат-содержащие препараты, и с умеренными ингибиторами СУР3А, такими как эритромицин, также способно увеличить системную экспозицию флутиказона пропионата и риск системных побочных эффектов. Следует избегать совместного применения с данными препаратами, за исключением случаев, когда потенциальная польза для пациента превосходит повышенный риск системных побочных эффектов кортикостероидов. В таких случаях необходимо вести наблюдение за пациентами относительно проявления системных побочных эффектов кортикостероидов.

Салметерол

Мощные ингибиторы СУР3А4

Совместное применение кетоконазола (400 мг внутрь один раз в сутки) и салметерола (50 мкг ингаляционно два раза в сутки) у 15 здоровых добровольцев на протяжении 7 дней привело к существенному увеличению уровней салметерола в плазме крови (увеличение C_{max} в 1,4 раза и АUC в 15 раз). Это может вызвать увеличение частоты возникновения других системных эффектов, связанных с применением салметерола (удлинение интервала QTc и учащенное сердцебиение), по сравнению с монотерапией салметеролом или кетоконазолом (см. раздел 4.4).

Существенное с клинической точки зрения влияние на артериальное давление, частоту сердечных сокращений, уровни глюкозы и калия в крови не наблюдалось. Совместное назначение с кетоконазолом не приводило к увеличению периода полувыведения



салметерола или кумуляции салметерола при повторном дозировании.

Одновременного применения с кетоконазолом следует избегать, за исключением случаев, когда потенциальная польза для пациента превышает риск системных побочных эффектов салметерола. Существует вероятность подобного риска взаимодействия с другими мощными ингибиторами CYP3A4 (итраконазол, телитромицин, ритонавир).

Умеренные ингибиторы CYP3A4

Совместное применение эритромицина (500 мг внутрь три раза в сутки) и салметерола (50 мкг ингаляционно два раза в сутки) у 15 здоровых добровольцев на протяжении 6 дней привело к небольшому статистически незначимому увеличению уровней салметерола в плазме крови (C_{max} - в 1,4 раза, AUC - в 1,2 раза). Совместное применение с эритромицином не приводило к серьезным побочным реакциям.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

Данные о влиянии на фертильность у человека отсутствуют. Вместе с тем результаты исследований на животных свидетельствовали об отсутствии влияния салметерола или флутиказона пропионата на фертильность.

Беременность

Имеется большое количество данных о применении препарата у беременных женщин (от 1000 исходов), свидетельствующие об отсутствии мальформативного действия и фето-/неонатальной токсичности препарата Серетид. Результаты исследований на животных свидетельствовали о репродуктивной токсичности агонистов β_2 -адренорецепторов и глюкокортикостероидов (см.раздел 5.3)

Применение препарата во время беременности допустимо лишь в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для плода.

Для лечения беременных женщин следует применять минимально эффективную дозу флутиказона пропионата, необходимую для поддержания адекватного контроля астмы.

Лактация

Не установлено, выделяются ли салметерол и флутиказона пропионат с грудным молоком.

Проведенные на животных исследования показали, что салметерол и флутиказона пропионат выделяются с молоком у крыс.

Риск для новорожденных/грудных детей исключать нельзя. Решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении применения препарата Серетид должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние препарата Серетид на способность управлять автотранспортом и работать со сложными механизмами отсутствует или ничтожно мало.

4.8 Нежелательные реакции

Данные клинических исследований

Поскольку в состав препарата Серетид входят салметерол и флутиказона пропионат, можно ожидать возникновения неблагоприятных реакций, по типу и степени тяжести характерных для каждого компонента.

При одновременном применении обоих компонентов дополнительные нежелательные явления не отмечались.

Показатели частоты возникновения получены на основании данных клинических исследований. Частота возникновения нежелательных явлений в группе плацебо не учитывалась.

Зарегистрированные нежелательные реакции перечислены в соответствии со следующей частотой:

Очень часто $(\geq 1/10)$

Часто $(\geq 1/100, \text{ но } < 1/10)$

Нечасто $(\geq 1/1\ 000, \text{ но } < 1/100)$

Редко $(\geq 1/10\ 000, \text{ но } < 1/1\ 000)$

Частота не известна (определение частоты на основании имеющихся данных не представляется возможным)

В каждой группе частоты возникновения нежелательные реакции приведены в порядке убывания серьезности.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Часто	Кандидоз полости рта и горла, пневмония ^{1,3} , бронхит ^{1,3}
	Редко	Кандидоз пищевода
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Кожные реакции повышенной чувствительности, респираторные симптомы (одышка)
	Редко	Ангioneвротический отек (преимущественно отек лица и

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

		орофаренгеальный отек), респираторные симптомы (бронхоспазм), анафилактические реакции, в том числе анафилактический шок
Нарушения со стороны эндокринной системы	Редко	Синдром Кушинга, кушингоидные черты, адренальная супрессия, задержка роста у детей и подростков, пониженная минеральная плотность костных тканей
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Гипокалиемиа ³
	Нечасто	Гипергликемия ⁴
Психические нарушения	Нечасто	Тревога, расстройство сна
	Редко	Изменения поведения, такие как психомоторная гиперактивность и раздражительность (преимущественно у детей)
	Частота неизвестна	Депрессивный синдром и агрессивность (преимущественно у детей)
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль ¹
	Нечасто	Тремор
Нарушения со стороны органов зрения	Нечасто	Катаракта
	Редко	Глаукома ⁴
	Частота неизвестна	Расплывчатое зрение ⁴
Нарушения со стороны сердца	Редко	Аритмия сердца (в том числе суправентрикулярная тахикардия и экстрасистолии).
	Нечасто	Учащенное сердцебиение, тахикардия, фибрилляция предсердий, стенокардия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Назофарингит ^{2,3}
	Часто	Першение в горле, охриплость голоса / дисфония, синусит ^{1,3}
	Редко	Парадоксальный бронхоспазм
Нарушения со стороны кожных и подкожных тканей	Часто	Ушибы ^{1,3}
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы, соединительных и	Часто	Мышечные судороги, травматические переломы ^{1,3} ,

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

3519 - 2013

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

костных тканей		артралгия, миалгия
----------------	--	--------------------

- ¹ Часто в группе плацебо.
- ² Очень часто в группе плацебо.
- ³ Отмечались в течение 3 лет в исследовании ХОБЛ.
- ⁴ См. раздел 4.4.

Описание отдельных побочных реакций

Отмечаемые в результате применения агонистов β_2 -адренорецепторов фармакологические побочные эффекты, такие как тремор, учащенное сердцебиение и головная боль, как правило, преходящие, а их частота уменьшается при систематическом лечении.

Как и при применении других ингаляционных препаратов, может развиваться парадоксальный бронхоспазм, который проявляется в увеличении хрипов и одышке непосредственно после приема дозы. Парадоксальный бронхоспазм необходимо немедленно купировать с помощью быстродействующего ингаляционного бронходилататора. Следует незамедлительно отменить препарат Серетид, произвести оценку состояния пациента и при необходимости назначить альтернативную терапию.

В связи с наличием флутиказона пропионата в составе препарата у некоторых пациентов могут возникать огрубление или охриплость голоса и кандидоз (молочница) полости рта и глотки, и в редких случаях, пищевода. Огрубление голоса и частоту кандидоза полости рта и глотки можно уменьшить путем полоскания рта водой и/или чистки зубов после ингаляции. Симптоматический кандидоз полости рта и глотки можно лечить местными противогрибковыми препаратами, продолжая терапию препаратом Серетид.

Дети

К возможным системным эффектам относятся синдром Кушинга, кушингоидные черты, угнетение функции надпочечников и задержка роста у детей и подростков (см. раздел 4.4). У детей также могут отмечаться следующие нежелательные явления: тревога, расстройства сна и изменения поведения, такие как гиперактивность и раздражительность.

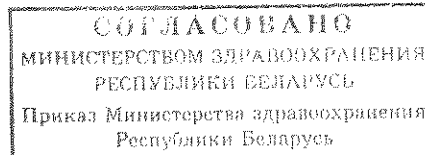
Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях:

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а
Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

8599 - 2019



Тел/Факс: +37517 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

4.9 Передозировка

Данные по передозировке при применении препарата Серетид в ходе клинических исследований отсутствуют, информация по передозировке обоих компонентов препарата приводится ниже:

Признаками и симптомами передозировки салметеролом являются головокружение, повышение систолического артериального давления, тремор, головная боль и тахикардия. При необходимости отменить терапию препаратом Серетид по причине передозировки агониста β -адренорецепторов, входящего в состав препарата, следует принять надлежащие меры по проведению адекватной заместительной стероидной терапии. Кроме того, ввиду возможного развития гипокалиемии следует контролировать уровень калия в сыворотке крови. Необходимо принять меры по проведению калий-заместительной терапии.

Острая: ингаляции флутиказона пропионата в дозах, превышающих рекомендуемые, могут привести к временному угнетению функции надпочечников. Это явление не требует немедленного вмешательства, поскольку функция надпочечников восстанавливается в течение нескольких дней, о чем свидетельствуют показатели уровня кортизола в плазме.

Хроническая передозировка ингалируемого флутиказона пропионата: необходим контроль надпочечникового резерва, может потребоваться применение системных кортикостероидов. После стабилизации следует продолжить применение ингаляционного кортикостероида в рекомендованной дозе. Информацию в отношении риска адrenaльной супрессии смотрите в разделе 4.4

В случае острой и хронической передозировки флутиказона пропионата следует продолжить терапию препаратом Серетид в дозе, адекватной для контроля симптомов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Адренергические средства в комбинации с кортикостероидами или прочими средствами, за исключением антихолинергических. Код АТХ: R03AK06.

Механизм действия

В состав препарата Серетид входят салметерол и флутиказона пропионат, обладающие

0909 2019

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

разными механизмами действия.

Описание механизмов действия обоих активных веществ приводится ниже.

Салметерол

Салметерол является селективным агонистом β_2 -адренорецепторов длительного действия (12 часов), имеющим длинную боковую цепь, которая связывается с внешним участком связывания рецептора.

Салметерол обеспечивает длительное бронхорасширяющее действие, сохраняющееся на протяжении не менее 12 часов; по длительности действия салметерол превосходит рекомендуемые дозы обычных короткодействующих агонистов β_2 -адренорецепторов.

Флутиказона пропионат

Флутиказона пропионат при ингаляционном введении в рекомендуемых дозах оказывает выраженное характерное для глюкокортикоидов противовоспалительное действие в легких, что приводит к уменьшению выраженности симптомов и снижению частоты обострений астмы при меньшем, чем при применении системных кортикостероидов, количестве неблагоприятных эффектов.

Клиническая эффективность и безопасность

Клинические испытания препарата Серетид для лечения астмы

В продолжавшемся двенадцать месяцев исследовании (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) участвовали 3 416 взрослых и подростков с персистирующей астмой. Серетид по безопасности и эффективности сравнивали с монотерапией ингаляционным кортикостероидом (флутиказона пропионат). Задача заключалась в оценке достижимости целей лечения астмы. Дозы увеличивали каждые 12 недель до достижения ****полного контроля** или до достижения максимальной дозы исследуемого препарата. Результаты исследования GOAL свидетельствовали о том, что количество пациентов с достигнутым контролем астмы в группе терапии препаратом Серетид было больше, чем в группе монотерапии ингаляционным кортикостероидом (ИКС), причем контроль был достигнут при более низкой дозе кортикостероида.

**Хороший контроль* астмы в группе терапии препаратом Серетид достигался быстрее, чем в группе монотерапии ИКС. Время лечения 50% субъектов для достижения первой отдельной недели *хорошего контроля* составило 16 дней в группе терапии препаратом Серетид и 37 дней в группе монотерапии ИКС. В подгруппе астматиков, ранее не получавших стероиды, время достижения отдельной недели *хорошего контроля* составило 16 дней в группе терапии препаратом Серетид и 23 дня в группе монотерапии ИКС.

Общие результаты исследования следующие:

Доля пациентов с ***хорошим контролем (ХК)** и ****полным контролем (ПК)**

астмы в течение 12 месяцев				
Лечение до исследования	Сальметерол/ФП		ФП	
	ХК	ПК	ХК	ПК
Без ИКС (только SABA)	78%	50%	70%	40%
Низкая доза ИКС (≤ 500 мкг беклометазона дипропионата [BDP] или эквивалента/суки)	75%	44%	60%	28%
Средняя доза ИКС (> 500 – $1\ 000$ мкг BDP или эквивалента/сутки)	62%	29%	47%	16%
Объединенные результаты по 3 уровням лечения	71%	41%	59%	28%

*Хороший контроль астмы; не более 2 дней с оценкой >1 по шкале симптомов (оценка 1 по шкале симптомов определяется как «симптомы в течение одного короткого периода в течение дня»), применение бета-агониста кратковременного действия (SABA) в течение не более 2 дней и не более 4 случаев в неделю, не менее 80% прогнозируемой утренней пиковой скорости выдоха, без пробуждений в ночное время, без обострений и побочных эффектов, требующих изменения терапии

**Полный контроль астмы; отсутствие симптомов, без применения SABA, не менее 80% прогнозируемой утренней пиковой скорости выдоха, без пробуждений в ночное время, без обострений и побочных эффектов, требующих изменения терапии.

Результаты данного исследования дают основания полагать, что Серетид 50/100 мкг два раза в сутки можно рассматривать в качестве начальной поддерживающей терапии в случае пациентов с умеренной персистирующей астмой, для которых необходим быстрый контроль астмы (см. раздел 4.2).

В двойном слепом рандомизированном исследовании с параллельными группами участвовали 318 пациентов с персистирующей астмой в возрасте ≥ 18 лет. На протяжении двух недель оценивали безопасность и переносимость двух ингаляций два раза в сутки (двойная доза) препарата Серетид. Исследование показало, что удвоение количества ингаляций препарата Серетид каждой дозировки в сравнении с одной ингаляцией два раза в сутки на протяжении периода до 14 дней привело к небольшому увеличению частоты нежелательных явлений, вызываемых β -агонистами (тремор - 1 пациент [1%] против 0; учащенное сердцебиение - 6 [3 %] против 1 [$<1\%$]; мышечные судороги - 6 [3%] против 1 [$<1\%$]), при этом показатели частоты нежелательных явлений, вызываемых ингаляционными кортикостероидами, были схожие (кандидоз полости рта - 6 [6%] против 16 [8%], охриплость - 2 [2%] против 4 [2%]). Небольшое увеличение частоты нежелательных явлений, вызываемых β -агонистами, следует учитывать при рассмотрении варианта удвоения дозы препарата Серетид у взрослых пациентов, которым требуется дополнительная краткосрочная (до 14 дней) терапия ингаляционными кортикостероидами.

Астма

Многоцентровое исследование сальметерола для лечения астмы (SMART)

0000 - 2010

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Многоцентровое исследование сальметерола для лечения астмы (SMART) проводилось в США на протяжении 28 недель. В ходе исследования оценивали безопасность сальметерола в сравнении с плацебо. Пациенты взрослого и подросткового возраста получали сальметерол в дополнение к обычной терапии. Несмотря на отсутствие существенных различий по первичной конечной точке (совокупное количество случаев смерти, связанных с респираторными заболеваниями, и угрожающих жизни случаев, связанных с респираторными заболеваниями), исследование показало значительное увеличение смертности от астмы у пациентов, получавших сальметерол (13 случаев смерти среди 13 176 пациентов, получавших лечение сальметеролом, против 3 случаев смерти среди 13 179 пациентов, получавших плацебо). Данное исследование не преследовало цель оценить влияние сопутствующего применения ингаляционного кортикостероида. Только 47% пациентов заявили о применении ИКС в начале исследования.

Безопасность и эффективность комбинации сальметерол-ФП в сравнении с монотерапией ФП при астме

Два многоцентровых 26-недельных исследования проводили с целью сравнения показателей безопасности и эффективности двух видов терапии: комбинированной терапии сальметерол-ФП и монотерапии ФП. В исследовании AUSTRI участвовали пациенты взрослого и подросткового возраста. В исследовании VESTRI участвовали пациенты детского возраста (4–11 лет). Участники обоих исследований страдали персистирующей астмой в степени от умеренной до тяжелой и на протяжении года, предшествующего исследованию, госпитализировались в связи с астмой или с ее обострениями. Основная цель каждого исследования заключалась в том, чтобы определить, не уступает ли терапия бета-агонистом длительного действия (LABA) в сочетании терапией ИКС (сальметерол-ФП) монотерапии ИКС (ФП) с точки зрения риска возникновения явлений тяжелой степени, связанных с астмой (госпитализация, эндотрахеальная интубация и смерть). Дополнительная цель данных исследований в плане изучения эффективности заключалась в оценке превосходства ИКС/LABA (сальметерол-ФП) над монотерапией ИКС (ФП) в контексте тяжелых обострений астмы (таких как усугубление астмы, требующее применения системных кортикостероидов на протяжении не менее 3 дней или госпитализации в стационар, или посещение отделения неотложной помощи в связи с астмой, требующее применения системных кортикостероидов).

В общей сложности 11 679 и 6 208 пациентов прошли рандомизацию и получили терапию в исследованиях AUSTRI и VESTRI, соответственно. Применительно к основной конечной точке безопасности отсутствие превосходства было подтверждено в обоих исследованиях (смотрите следующую далее таблицу).

Серьезные связанные с астмой явления в 26-недельных исследованиях AUSTRI и VESTRI

	AUSTRI	VESTRI
--	--------	--------

	Сальметерол- ФП (n = 5 834)	Только ФП (n = 5 845)	Сальметерол- ФП (n = 3 107)	Только ФП (n = 3 101)
Комбинированная конечная точка (связанная с астмой госпитализация, эндотрахеальная интубация или смерть)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Сальметерол-ФП/ФП, отношение рисков (95% ДИ)	1,029 (0,638–1,662) ^a		1,285 (0,726–2,272) ^b	
Смерть	0	0	0	0
Связанная с астмой госпитализация	34	33	27	21
Эндотрахеальная интубация	0	2	0	0

^a Итоговое расчетное значение верхней границы 95% ДИ для относительного риска <2,0 подтверждало отсутствие превосходства.

^b Итоговое расчетное значение верхней границы 95% ДИ для относительного риска <2,675 подтверждало отсутствие превосходства.

Уменьшение периода времени до первого обострения астмы применительно к комбинации сальметерол-ФП в сравнении с монотерапией ФП (дополнительная конечная точка эффективности) наблюдалось в обоих исследованиях, однако разница была статистически значимой только в исследовании AUSTRI.

	AUSTRI		VESTRI	
	Сальметерол- ФП (n = 5 834)	Только ФП (n = 5 845)	Сальметерол- ФП (n = 3 107)	Только ФП (n = 3 101)
Количество пациентов с обострением астмы	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Сальметерол-ФП/ФП, отношение рисков (95% ДИ)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

Пациенты детского возраста

В исследовании SAM101667 с участием 158 детей в возрасте от 6 до 16 лет с симптоматической астмой комбинация сальметерол/флутиказона пропионат в плане контроля симптомов и функции легких так же эффективна, как и удвоение дозы флутиказона пропионата. В цели данного исследования изучение влияния на обострения не входило.

8899 - 2019

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

В рандомизированном исследовании, в котором участвовали дети в возрасте от 4 до 11 лет [n = 428], комбинацию сальметерол/флутиказона пропионат (ДИСКУС, 50/100 мкг, одна ингаляция два раза в сутки) сравнивали с комбинацией сальметерол/флутиказона пропионат (дозированный ингалятор [MDI], 25/50 мкг, две ингаляции два раза в сутки) в течение 12-недельного периода лечения. Скорректированное среднее изменение показателей средней утренней пиковой скорости выдоха на отрезке Неделя 1–Неделя 12 от исходного уровня составило 37,7 л/мин в группе ДИСКУС и 38,6 л/мин в группе MDI. Улучшения также наблюдались в обеих группах по показателям «спасения», а также дней и ночей без симптомов.

В многоцентровом двойном слепом исследовании продолжительностью 8 недель комбинацию сальметерол-ФП (дозированный ингалятор, 25/50 мкг, 1 или 2 ингаляции два раза в сутки) по безопасности и эффективности сравнивали с монотерапией ФП (50 мкг, 1 или 2 ингаляции два раза в сутки) при применении у японских пациентов детского возраста (от 6 месяцев до 4 лет) с бронхиальной астмой. Девяносто девять процентов (148/150) и девяносто пять процентов (142/150) пациентов, рандомизированных в группу сальметерол-ФП или в группу монотерапии ФП, соответственно, завершили двойной слепой период исследования. Безопасность длительного применения комбинации сальметерол-ФП (дозированный ингалятор, 25/50 мкг, 1 или 2 ингаляции два раза в сутки) изучали в течение 16-недельного открытого дополнительного периода лечения. Девяносто три процента пациентов (268/288) выполнили программу дополнительного периода. Первичная конечная точка безопасности в данном исследовании, среднее изменение общей оценки симптомов астмы от исходного уровня (двойной слепой период), достигнута не была. Статистически значимое превосходство комбинации сальметерол-ФП над монотерапией ФП продемонстрировано не было (95% ДИ [-2,47; 0,54], p = 0,206). Явные различия профилей безопасности комбинации сальметерол-ФП и монотерапии ФП (8-недельный двойной слепой период) отсутствовали. Кроме того, в 16-недельном открытом дополнительном периоде при применении комбинации сальметерол-ФП новые сигналы безопасности выявлены не были. Однако данных об эффективности и безопасности комбинации сальметерол-ФП недостаточно для определения баланса соотношения риск/польза комбинации сальметерол-ФП при применении у детей в возрасте до 4 лет.

Лекарственные препараты, содержащие флутиказона пропионат, для лечения астмы в период беременности

Неэкспериментальное ретроспективное эпидемиологическое когортное исследование, основанное на изучении электронных медицинских карт, проводилось в Соединенном Королевстве с целью изучения риска крупных врожденных пороков развития (КВПР) после применения в первом триместре только ингаляционного ФП или ИКС, не содержащих ФП. В данном исследовании не было предусмотрено применение плацебо в качестве препарата сравнения.

В астматической когорте, насчитывавшей 5 362 беременности с терапией ИКС в первом триместре, был выявлен 131 диагностированный КВПР; в группе 1612 (30%) беременностей

с терапией ФП или комбинацией сальметерол-ФП были выявлены 42 диагностированных КВПР. Скорректированное отношение шансов для диагностированных КВПР в отрезке Год 1 в контексте сравнения терапия ФП против терапии ИКС без ФП составило 1,1 (95% ДИ: 0,5–2,3) у женщин с астмой умеренной степени и 1,2 (95% ДИ: 0,7–2,0) у женщин с астмой в степени от значительной до тяжелой. Между использовавшимися в первом триместре монотерапией ФП и терапией комбинацией сальметерол-ФП различия по риску КВПР выявлены не были. Показатели абсолютного риска КВПР по стратам степени тяжести астмы варьировались в диапазоне 2,0–2,9 на 100 беременностей с терапией ФП. Это согласуется с результатами изучения 15 840 беременностей без противоастматической терапии в базе данных исследований общей врачебной практики (2,8 КВПР на 100 беременностей).

5.2 Фармакокинетические свойства

При совместном введении салметерола и флутиказона пропионата путем ингаляции фармакокинетические характеристики каждого действующего вещества были схожи с характеристиками, отмечавшимися при применении данных веществ по отдельности. Поэтому в фармакокинетическом плане каждый компонент комбинации можно рассматривать отдельно.

Салметерол

Салметерол действует местно в легочной ткани, поэтому его терапевтический эффект не определяется показателями концентрации в плазме крови. Кроме того, данные по фармакокинетике салметерола ограничены, так как технически трудно определить очень низкие концентрации препарата в плазме крови (200 пг/мл или менее) после его ингаляционного введения в терапевтических дозах.

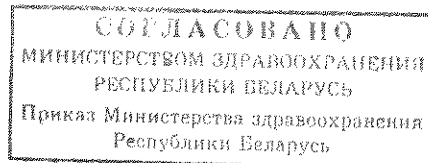
Флутиказона пропионат

Абсолютная биодоступность однократной дозы ингаляционного флутиказона пропионата у здоровых добровольцев варьируется в пределах примерно от 5% до 11% номинальной дозы в зависимости от системы доставки препарата. У пациентов с астмой наблюдается более низкое системное действие ингаляционного флутиказона пропионата.

Системное всасывание происходит преимущественно через легкие, причем вначале оно более быстрое, а затем замедляется. Остальная часть вдыхаемой дозы может проглатываться, но ее системное действие минимально, поскольку вследствие слабой растворимости в воде и пресистемного метаболизма, пероральная биодоступность составляет менее 1%. По мере увеличения ингаляционной дозы наблюдается линейное увеличение концентрации флутиказона пропионата в плазме.

Распределение флутиказона пропионата характеризуется высоким плазменным клиренсом

1590 - 2018



(1150 мл/мин), большим объемом в равновесном состоянии (около 300 л) и конечным периодом полувыведения, составляющим около 8 часов.

Связывание с белками плазмы составляет 91%.

Флутиказона пропионат быстро выводится из системного кровотока. Основным путем метаболизма является биотрансформация до неактивного метаболита карбоновой кислоты с помощью изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450. В кале также выявлены другие неидентифицированные метаболиты.

Почечный клиренс флутиказона пропионата незначителен. С мочой выводится менее 5% дозы, преимущественно в виде метаболитов. Основная часть дозы выводится с калом в виде метаболитов и неизмененного препарата.

Дети

Применение препаратов Серетид Инхалер 25/50 мкг (2 ингаляции два раза в сутки с использованием спейсера или без него) и Серетид Мультидиск 50/100 мкг (1 ингаляция два раза в сутки) в течение 21 дня оценивалось у 31 ребенка с легкой астмой в возрасте 4-11 лет. Показатели системной экспозиции флутиказона пропионата при применении препарата Серетид Инхалер со спейсерным устройством (107 пг ч/мл [95% ДИ: 45.7, 252.2]) и препарата Серетид Мультидиск (138 пг ч/мл [95% ДИ: 69.3, 273.2]) были схожие, а при применении препарата Серетид Инхалер они были ниже (24 пг ч/мл [95% ДИ: 9.6, 60.2]). Показатели системной экспозиции салметерола при применении препаратов Серетид Инхалер, Серетид Инхалер со спейсерным устройством и Серетид Мультидиск были схожие (126 пг ч/мл [95% ДИ: 70, 225], 103 пг ч/мл [95% ДИ: 54, 200] и 110 пг ч/мл [95% ДИ: 55, 219], соответственно).

5.3 Доклинические данные по безопасности

Единственными факторами опасности для человека, определенными на основании результатов исследований на животных, которым салметерол и флутиказона пропионат вводили отдельно, были эффекты, связанные с чрезмерным фармакологическим действием.

В исследованиях репродуктивной функции у животных было показано, что глюкокортикостероиды вызывают пороки развития (расщелина неба, пороки развития скелета). Однако эти экспериментальные результаты на животных не применимы к людям, получающим препарат в рекомендуемых дозах. Испытания салметерола на животных продемонстрировали эмбриофетальную токсичность только при высоких уровнях воздействия. После совместного введения крысам доз, связанных с известными глюкокортикостероид-индуцированными нарушениями, наблюдалась повышенная частота случаев транспонированной пупочной артерии и неполной оссификации затылочной кости. Ни салметерола ксинафоат, ни флутиказона пропионат не продемонстрировали генотоксичного потенциала.

Ежедневное воздействие нехлорфторуглеродного пропеллента норфлурана в концентрациях паров, превышающих максимально разрешенные для пациентов, не вызывало токсического

2019 - 2019

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

действия у исследуемых видов животных на протяжении двух лет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

1,1,1,2-тетрафторэтан

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок хранения

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

При температуре ниже 30 °С, не замораживать и не хранить в холодильнике, не подвергать воздействию прямых солнечных лучей. Хранить в недоступном для детей месте.

Содержит жидкость под давлением.

Баллончик, в том числе пустой, нельзя прокалывать, ломать или помещать в огонь.

Как и в случае с большинством лекарственных препаратов для ингаляционного применения, находящихся в металлических контейнерах под давлением, терапевтический эффект данного препарата может снизиться при охлаждении баллончика.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 120 доз в алюминиевом ингаляторе, оснащенном пластмассовым дозирующим устройством с защитным колпачком.

Ингалятор и дозирующее устройство в собранном виде вместе с инструкцией по применению помещают в картонную коробку.

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

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИНГАЛЯТОРА

Пациенты должны быть проинструктированы по правильному применению ингалятора. При проведении ингаляции предпочтительно сидеть или стоять. Ингалятор предназначен для использования в вертикальном положении.

Проверка ингалятора:

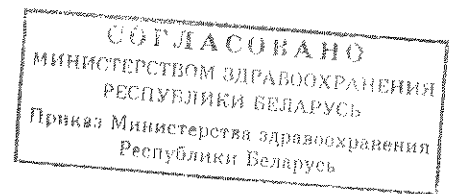
Перед первым использованием ингалятора удаляют колпачок с мундштука, слегка сдавив колпачок с боков, хорошо встряхивают ингалятор, держат ингалятор между большим и остальными пальцами, при этом большой палец должен находиться на основании устройства ниже мундштука, и выпускают несколько струй в воздух. Ингалятор следует встряхивать непосредственно перед каждым распылением. Если ингалятором не пользовались неделю и дольше, удаляют колпачок с мундштука, слегка сдавив колпачок с боков, хорошо встряхивают ингалятор и выпускают две струи в воздух.

Использование ингалятора:

1. Снять колпачок с мундштука, слегка сдавив колпачок с боков.
2. Перед использованием ингалятор и мундштук следует осмотреть со всех сторон и убедиться, что он чистый.
3. Устройство необходимо хорошо встряхнуть для удаления посторонних частиц и равномерного смешивания содержимого ингалятора.
4. Пациент должен держать ингалятор вертикально между большим и остальными пальцами, при этом большой палец должен находиться на основании устройства, под мундштуком.
5. Пациент должен выдохнуть настолько глубоко, насколько это возможно, и ввести мундштук в рот между зубами, сомкнув губы вокруг него. Пациенту не следует прикусывать мундштук.
6. Сразу же после начала вдоха через рот пациенту следует уверенно нажать на верхнюю часть ингалятора для распыления препарата Серетид, продолжая при этом ровно и глубоко вдыхать.
7. Задержав дыхание, следует извлечь ингалятор изо рта и убрать палец с верхней части ингалятора. Дыхание следует продолжать задерживать настолько долго, насколько это возможно.
8. Для проведения второй ингаляции ингалятор следует держать вертикально, примерно через полминуты следует повторить шаги 3 - 7.
9. После использования мундштук следует закрыть колпачком, нажав на него и защелкнув колпачок на место. Для этого не следует прилагать большого усилия, колпачок должен защелкнуться на место.

ВНИМАНИЕ!

Выполняя стадии 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. Если наблюдается «туман», выходящий из



верхней части ингалятора или из уголков рта, то следует начать все заново со стадии 3.

После использования препарата пациентом следует прополоскать рот водой, сплюнуть воду и/или почистить зубы после применения каждой дозы препарата для минимизации риска оррофарингеального кандидоза и охриплости голоса.

Очистка ингалятора описана в информационном листке пациента.

Чистить ингалятор необходимо не реже одного раза в неделю.

1. Снять колпачок с мундштука.
2. Не следует вынимать баллончик из пластикового корпуса.
3. Протереть внутреннюю и наружную поверхности мундштука и пластиковый корпус сухой тканью или салфеткой.
4. Установите крышку мундштука в правильное положение. Для этого не следует прилагать большого усилия, колпачок должен защелкнуться в нужном положении.

НЕ ПОГРУЖАТЬ МЕТАЛЛИЧЕСКИЙ БАЛЛОНЧИК В ВОДУ.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Великобритания / GlaxoSmithKline Export Ltd, UK

980 Грейт Вест Роуд Брентфорд Миддлсекс TW8 9GS, Великобритания / 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.

Представительства ООО «GlaxoSmithKline Export Limited» (Великобритания) в Республике Беларусь

Минск, ул. Воронянского, 7А – 400

Тел. +375-017-3742016

Факс +375-017-3571866

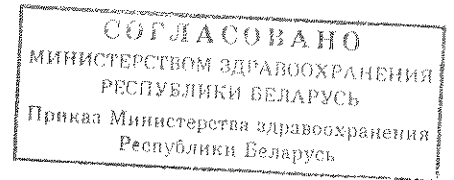
8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

10090/13/15/18

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 30.05.2018

20 июня 2022



10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

20 июня 2022

Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний GSK.

©2022 Группа компаний GSK или их правообладатель.