

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
СЕРЕТИД МУЛЬТИДИСК

Торговое название лекарственного средства: Серетид Мультидиск

Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированный.

Состав:

50+100 мкг/доза:

Содержание в одной дозе:

Действующее вещество: салметерола ксинафоат (микронизированный) = 72,5 мкг (эквивалентно 50 мкг салметерола), флутиказона пропионат (микронизированный) – 100 мкг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат до 12,5 мг.

50+250 мкг/доза:

Содержание в одной дозе:

Действующее вещество: салметерола ксинафоат (микронизированный) – 72,5 мкг (эквивалентно 50 мкг салметерола), флутиказона пропионат (микронизированный) – 250 мкг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат до 12,5 мг.

50+500 мкг/доза:

Содержание в одной дозе:

Действующее вещество: салметерола ксинафоат (микронизированный) – 72,5 мкг (эквивалентно 50 мкг салметерола), флутиказона пропионат (микронизированный) – 500 мкг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат до 12,5 мг.

Описание: круглое пластмассовое устройство (ингалятор) двух оттенков фиолетового (темно-фиолетовый и светло-фиолетовый) цвета диаметром около 8,5 см и высотой около 3 см со счетчиком доз, показывающим 60 доз. Содержимое ингалятора: порошок белого или почти белого цвета.

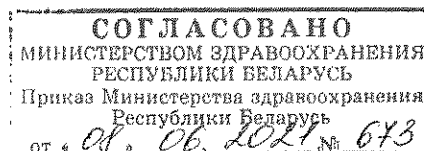
Фармакотерапевтическая группа: Средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Адренергические средства в комбинации с кортикостероидами или прочими средствами, за исключением антихолинергических.

Код АТХ: [R03AK06]

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фармакодинамика

Механизм действия



Серетид содержит салметерол и флутиказона пропионат, обладающие разными механизмами действия. Ниже представлены механизмы действия обоих активных веществ.

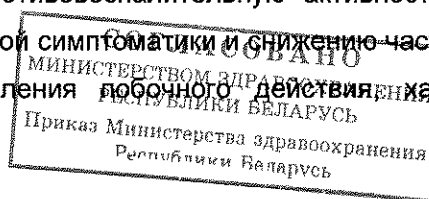
Салметерол

Салметерол является селективным длительно действующим (до 12 ч) агонистом β_2 -адренорецепторов, имеющим длинную боковую цепь, которая связывается с наружным доменом рецептора.

Салметерол обеспечивает более длительную бронходилатацию (продолжительностью не менее 12 ч), чем применяемые в клинической практике агонисты β_2 -адренорецепторов короткого действия.

Флутиказона пропионат

Флутиказона пропионат, применяемый в виде ингаляций в рекомендованных дозах, проявляет глюкокортикоидную противовоспалительную активность в легких, что приводит к уменьшению клинической симптоматики и снижению частоты обострений бронхиальной астмы без проявления побочного действия, характерного для системных кортикостероидов.



Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики каждого компонента Серетид можно рассматривать по отдельности.

Салметерол

Салметерол действует местно в легочной ткани, и поэтому его содержание в плазме не коррелирует с терапевтическим эффектом. Данные о его фармакокинетике ограничены технической сложностью определения в плазме низких концентраций, наблюдаемых при применении ингаляционно в терапевтических дозах (около 200 пг/мл и ниже).

Флутиказона пропионат

Абсолютная биодоступность одной дозы ингаляционного флутиказона пропионата у здоровых людей составляет, в зависимости от используемого ингалятора, 5-11% номинальной дозы. У пациентов с бронхиальной астмой или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) наблюдается более низкая системная экспозиция ингаляционного флутиказона пропионата.

Системная абсорбция происходит преимущественно через легкие, причем вначале она более быстрая, но затем замедляется. Часть ингаляционной дозы может быть проглочена, но эта часть вносит минимальный вклад в системную абсорбцию вследствие низкой растворимости препарата в воде и его пресистемного метаболизма; биодоступность из желудочно-кишечного тракта составляет менее 1%. По мере увеличения ингаляционной дозы наблюдается линейное увеличение концентрации флутиказона пропионата в плазме.

Распределение флутиказона пропионата характеризуется быстрым клиренсом из плазмы (1150 мл/мин), большим объемом распределения в равновесном состоянии (около 300 л) и конечным периодом полувыведения, равным примерно 8 ч.

Степень связывания с белками плазмы – 91%.

Флутиказона пропионат быстро элиминируется из крови, главным образом, в результате метаболизма под действием изофермента CYP3A4 цитохрома P450 до неактивного карбоксильного метаболита. Другие неидентифицированные метаболиты также обнаруживаются в кале.

Почечный клиренс флутиказона пропионата ничтожно мал, с мочой выводится менее 5% дозы, преимущественно, в виде метаболитов и в неизменном виде.

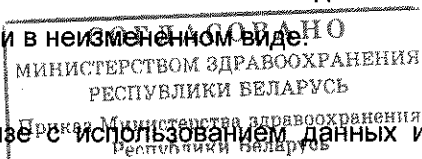
Данные применения у детей

В популяционном фармакокинетическом анализе с использованием данных из 9 контролируемых клинических исследований с различными устройствами (мультидиск, дозированный ингалятор), в которых принимали участие 350 пациентов с астмой в возрасте с 4 до 77 лет (174 пациента в возрасте 4-11 лет) наблюдалась более высокая системная экспозиция флутиказона после лечения препаратом Серетид Мультидиск 50/100 мкг по сравнению с флутиказона пропионатом Мультидиск 100 мкг.

Сравнение среднего геометрического отношения (доверительный интервал 90%) для салметерола/флутиказона пропионата и флутиказона пропионата Мультидиск у детей и подростков/взрослых

Лечение (испытуемый препарат по сравнению с препаратом контроля)	Популяция	AUC	C _{max}
Салметерол/флутиказона пропионат Мультидиск 50/100 мкг Флутиказона пропионат Мультидиск 100 мкг	Дети (4- 11лет)	1.20 [1.06 – 1.37]	1.25 [1.11 – 1.41]
Салметерол/флутиказона пропионат Мультидиск 50/100 мкг Флутиказона пропионат Мультидиск 100 мкг	Подростки/взрослые (≥ 12 лет)	1.52 [1.08 – 2.13]	1.52 [1.08 – 2.16]

Применение препаратов Серетид Инхалер 25/50 мкг (2 ингаляции два раза в сутки с использованием спейсера или без него) или 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 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).

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, однако при применении препарата Серетид Инхалер данные показатели были ниже (24 пг ч/мл [95% ДИ: 9.6, 60.2]).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Астма

Серетид Мультидиск предназначен для постоянной терапии бронхиальной астмы у пациентов, которым показано применение комбинированного лекарственного средства, содержащего бета₂-адреномиметик длительного действия и ингаляционный кортикостероид:

- у пациентов с недостаточным контролем заболевания на фоне постоянной терапии ингаляционными кортикостероидами и периодического использования бета₂-адреномиметика короткого действия «по требованию»;
- или
- у пациентов с адекватным контролем заболевания на фоне терапии ингаляционным кортикостероидом и бета₂-адреномиметиком длительного действия.

Примечание: Серетид Мультидиск 50 мкг+100 мкг/доза не подходит для лечения тяжелой астмы у взрослых и детей.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Серетид показан для лечения симптомов ХОБЛ у пациентов со значением ОФВ₁ < 60% от должных величин (до ингаляции бронходилататора) и повторными обострениями в анамнезе, у которых выраженные симптомы заболевания сохраняются, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к активным или вспомогательным компонентам препарата.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Фертильность

Данных, касающихся влияния препарата на фертильность людей, не получено. Однако исследования на животных не выявили какого-либо влияния салметерола или флутиказона пропионата на фертильность.

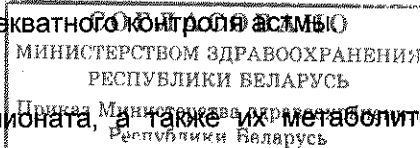
Беременность

Большое количество данных по применению лекарственного средства во время беременности (более 1000 исходов беременностей) не указывает на наличие тератогенного действия или фето/неонатальной токсичности, связанной с приемом лекарственного средства Серетид. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность при назначении агонистов бета-2-адренорецепторов и глюкокортикостероидов.

В период беременности Серетид следует назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для плода. При этом следует использовать наименьшую эффективную дозу флутиказона пропионата, необходимую для поддержания адекватного контроля астмы.

Лактация

Выделение салметерола и флутиказона пропионата, а также их метаболитов с грудным молоком у человека не изучалось. Имеются данные, что салметерол, флутиказона пропионат и их метаболиты выделяются с грудным молоком у крыс. Риск воздействия лекарственного средства на детей, находящихся на грудном вскармливании, исключить нельзя. Решение о необходимости прекращения лактации или прекращения приема препарата должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери.



СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА

Серетид Мультидиск предназначен только для ингаляций.

Пациенты должны быть проинформированы о том, что для получения оптимального эффекта Серетид Мультидиск следует применять ежедневно, даже при отсутствии клинических симптомов заболевания.

Состояние пациента должно регулярно оцениваться врачом для того, чтобы убедиться, что пациент получает оптимальную дозировку лекарственного средства. Изменение дозы препарата возможно только по рекомендации врача.

Пациенту следует назначать такую дозировку Серетид, которая содержит дозу флутиказона пропионата, соответствующую тяжести его болезни. Если пациенту требуются дозы лекарственного средства, отличающиеся от рекомендуемых, необходимо назначение соответствующих доз бета-агонистов и/или кортикостероидов.

Рекомендуемые дозы:

Астма

Взрослые и дети 12 лет и старше:

Одна ингаляция (50 мкг салметерола и 100 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки,
или

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

или

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

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 день, 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 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 Серетид следует принимать на ночь, если же симптомы возникают в дневное время препарат следует принимать утром.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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 средств 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 одну ингаляцию по 50 мкг салметерола и 100 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 Серетид по сравнению с ингаляционным флутиказона пропионатом в качестве 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 50 мкг+100 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:

Одна ингаляция (50 мкг салметерола и 100 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки.

Максимальная разрешенная доза флутиказона пропионата в составе лекарственного средства Серетид Мультидиск у детей составляет 100 мкг 2 раза в сутки. В настоящее время нет данных о применении Серетид у детей до 4 лет.

Хроническая обструктивная болезнь легких

Взрослые

Для взрослых пациентов рекомендуемая доза составляет 1 ингаляция (50 мкг салметерола и 500 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки.

Особые группы пациентов

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



ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Серетид содержит салметерол и флутиказона пропионат, и поэтому следует ожидать, что он может вызывать побочные эффекты, характерные для указанных компонентов. Нет данных о том, что их одновременное применение вызывает дополнительные побочные эффекты.

Нежелательные реакции перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации и встречаемости. Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$ и $< 1/10$, нечасто $\geq 1/1000$ и $< 1/100$, редко $\geq 1/10000$ и $< 1/1000$ и частота не известна (не может быть оценена по имеющимся данным). Частота определялась в ходе клинических исследований, без коррекции по частоте в группе плацебо.

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	Кандидоз полости рта и глотки	Часто
	Пневмония (у пациентов с ХОБЛ)	Часто ^{1,3}
	Бронхит	Часто ^{1,3}
	Кандидоз пищевода	Редко
Нарушения иммунной системы	Реакции гиперчувствительности со следующими проявлениями:	
	Кожные реакции гиперчувствительности	Нечасто Редко

	<p>Ангионевротический отек (преимущественно отек лица и ротоглотки)</p> <p>Дыхательные нарушения (одышка)</p> <p>Дыхательные нарушения (бронхоспазм)</p> <p>Анафилактические реакции, включая анафилактический шок</p>	<p>Нечасто</p> <p>Редко</p> <p>Редко</p>
Со стороны эндокринной системы	<p>Синдром Кушинга, кушингоидная внешность, угнетение функции коры надпочечников, замедление роста у детей и подростков, снижение минерализации костной ткани.</p>	Редко ⁴
Метаболические нарушения и нарушения питания	<p>Гипокалиемиа</p> <p>Гипергликемия</p>	<p>Часто³</p> <p>Нечасто⁴</p>
Психические нарушения	<p>Тревога</p> <p>Нарушения сна</p> <p>Нарушения поведения, включая психомоторную гиперактивность и раздражительность (преимущественно у детей)</p> <p>Депрессия, агрессия (преимущественно у детей)</p>	<p>Нечасто</p> <p>Нечасто</p> <p>Редко</p> <p>Частота не известна</p>
Нарушения со стороны нервной системы	<p>Головная боль</p> <p>Тремор</p>	<p>Очень часто¹</p> <p>Нечасто</p>
Нарушения со стороны органов зрения	<p>Катаракта</p> <p>Глаукома</p> <p>Затуманенное зрение</p>	<p>Нечасто</p> <p>Редко⁴</p> <p>Частота не известна⁴</p>
Нарушения со стороны сердца	<p>Сердцебиение</p> <p>Тахикардия</p> <p>Сердечная аритмия (включая суправентрикулярную тахикардию и экстрасистолию)</p> <p>Фибрилляция предсердий</p>	<p>Нечасто</p> <p>Нечасто</p> <p>Редко</p> <p>Нечасто</p>

	Стенокардия	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Назофарингит	Очень часто ^{2,3}
	Раздражение глотки	Часто
	Охриплость голоса/дисфония	Часто
	Синусит	Часто ^{1,3}
	Парадоксальный бронхоспазм	Редко
Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки	Ушибы	Часто ^{1,3}
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Мышечные судороги	Часто
	Травматические переломы	Часто ^{1,3}
	Артралгия	Часто
	Миалгия	Часто

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь №13

¹ часто сообщалась в группе плацебо

² очень часто сообщалось в группе плацебо

³ сообщалось в течение трех лет в исследовании ХОБЛ

⁴ см. раздел «Меры предосторожности»

Описание отдельных побочных реакций

Фармакологические побочные эффекты агониста β_2 -адренорецепторов, такие как тремор, сердцебиение и головная боль, бывают транзиторными и ослабевают по мере продолжения терапии.

Ингаляционные препараты могут вызывать парадоксальный бронхоспазм, который проявляется в увеличении хрипов и одышке непосредственно после приема дозы. Парадоксальный бронхоспазм необходимо немедленно купировать с помощью быстродействующего ингаляционного бронходилататора. В случае возникновения парадоксального бронхоспазма необходимо сразу же прекратить применение препарата Серетид, оценить состояние 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 Серетид. Симптоматический кандидоз

полости рта и глотки можно лечить местными противогрибковыми препаратами, продолжая терапию лекарственным средством Серетид Мультидиск.

Применение у детей

К возможным системным эффектам относятся синдром Кушинга, кушингоидная внешность, угнетение функции надпочечников, замедление роста у детей и подростков. У детей также могут наблюдаться тревога, нарушения сна и поведения, включая гиперактивность и раздражительность.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные из клинических исследований по передозировке Серетид отсутствуют; данные по передозировке каждого из компонентов представлены ниже.

К признакам и симптомам передозировки салметерола относятся головокружение, повышение систолического артериального давления, тремор, головная боль и тахикардия. В тех случаях, когда бывает необходимо отменить Серетид вследствие передозировки входящего в его состав салметерола, пациенту следует назначить соответствующий замещающий кортикостероид. Кроме того, может иметь место гипокалиемия, в связи с чем необходимо контролировать уровень калия в сыворотке крови. Может потребоваться калий-заместительная терапия.

Острая передозировка: ингаляция доз флутиказона пропионата выше рекомендуемых может вызвать временное угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Обычно это не требует принятия экстренных мер, поскольку в большинстве случаев нормальная функция надпочечников восстанавливается в течение нескольких дней, что подтверждается уровнем кортизола в плазме.

Хроническая передозировка ингаляционного флутиказона пропионата (см. раздел «Меры предосторожности»): необходимо проведение мониторинга функционального резерва коры надпочечников и может потребоваться применение системных кортикостероидов. После стабилизации следует продолжить применение ингаляционного кортикостероида в рекомендованной дозе. В случаях как острой, так и хронической передозировки флутиказона пропионата терапия препаратом Серетид должна быть продолжена в подходящей для контроля симптомов дозировке.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

β -адреноблокаторы могут противодействовать эффекту салметерола или снижать его. Следует избегать применения селективных и неселективных β -адреноблокаторов, за исключением тех случаев, когда они незаменимы в лечении пациента. Терапия β_2 -агонистами потенциально может приводить к развитию тяжелой гипокалиемии. Особую осторожность следует соблюдать при острой тяжелой астме, поскольку данный эффект может усиливаться сопутствующим применением производных ксантина, стероидов и диуретиков.

Сопутствующее применение других лекарственных средств, содержащих бета-адренергические компоненты, может иметь потенциально суммирующий эффект.

Флутиказона пропионат

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

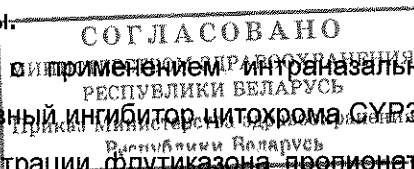
В исследовании на здоровых добровольцах при применении интраназального флутиказона пропионата ритонавир, высокоактивный ингибитор цитохрома CYP3A4, в дозе 100 мг 2 раза в сутки повышал концентрации флутиказона пропионата в плазме в несколько сотен раз, вследствие чего существенно снижались концентрации сывороточного кортизола. Подобной информации для ингаляционного флутиказона пропионата не получено, однако предполагается существенное увеличение уровня флутиказона пропионата в плазме. Есть сообщения о синдроме Кушинга и угнетении функции надпочечников. Учитывая сказанное, следует избегать одновременного применения флутиказона пропионата и ритонавира, кроме тех случаев, когда потенциальная польза для пациента перевешивает риск системных побочных эффектов кортикостероидов.

В небольшом исследовании на здоровых добровольцах кетоконазол, несколько менее сильный ингибитор цитохрома CYP3A, повышал системную экспозицию флутиказона пропионата после однократной ингаляции на 150%. Это приводило к более выраженному снижению концентрации кортизола в плазме по сравнению с флутиказона пропионатом, назначаемым отдельно. Предполагается, что одновременное назначение флутиказона пропионата с другими сильными ингибиторами CYP3A, например, с итраконазолом, лекарственными средствами, содержащими кобицистат, и умеренными ингибиторами CYP3A, такими как эритромицин, также приведет к увеличению системной экспозиции флутиказона пропионата и повышению риска системных побочных эффектов. Необходимо избегать совместного применения вышеуказанных лекарственных средств, за исключением случаев, когда польза перевешивает потенциальный повышенный риск системных эффектов кортикостероидов. В случае совместного применения необходимо проводить мониторинг пациентов на предмет возникновения системных побочных эффектов.

Салметерол

Сильные ингибиторы CYP3A4

Совместное применение кетоконазола (400 мг внутрь один раз в сутки) и салметерола (50 мкг ингаляционно 2 раза в сутки) пятнадцатью здоровыми добровольцами в течение семи дней привело к существенному повышению экспозиции салметерола в плазме (увеличение C_{max} в 1,4 раза и AUC в 15 раз). Это может приводить к



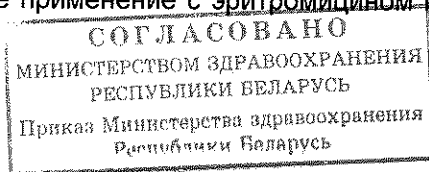
увеличению частоты других системных реакций салметерола (удлинение интервала QTc и учащенное сердцебиение), по сравнению с монотерапией салметеролом или кетоконазолом.

Клинически значимые влияния на артериальное давление, частоту сердечных сокращений, уровень глюкозы и калия в крови не наблюдались. Совместное назначение с кетоконазолом не приводило к увеличению периода полувыведения салметерола или кумуляции салметерола при повторном дозировании.

Следует избегать совместного применения Серетид с кетоконазолом, за исключением случаев, когда польза от применения превышает потенциальный повышенный риск развития 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 2 раза в сутки) пятнадцатью здоровыми добровольцами в течение шести дней привело к небольшому, статистически незначимому повышению экспозиции салметерола в плазме (увеличение C_{max} в 1,4 раза и AUC в 1,2 раза). Совместное применение с эритромицином не приводило к серьезным побочным реакциям.



МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Ухудшение заболевания

Серетид Мультидиск не предназначен для облегчения острых симптомов, поскольку в таких случаях следует применять быстро- и короткодействующий ингаляционный бронходилататор. Пациентов нужно проинформировать о том, чтобы они всегда имели под рукой препарат для купирования острого приступа астмы.

Лечение препаратом Серетид не следует начинать у пациентов во время обострения или при значительном или быстром ухудшении течения заболевания.

В ходе лечения Серетид могут наблюдаться серьезные побочные 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 лечения Серетид.

Необходимость в более частом применении препаратов для купирования острых приступов астмы (бронходилататоров короткого действия) или снижение их терапевтического эффекта свидетельствует об ухудшении контроля заболевания, и в таких ситуациях пациенту следует обратиться к врачу.

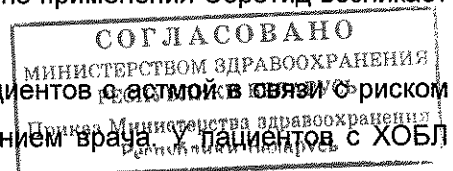
Внезапное и прогрессивное ухудшение контроля астмы представляет потенциальную угрозу жизни, и в таких ситуациях пациенту должно быть проведено срочное

медицинское обследование. Следует рассмотреть необходимость увеличения дозы кортикостероидов.

После достижения контроля астмы можно рассмотреть вопрос о постепенном снижении дозы Серетид. При снижении дозы важно проводить регулярное обследование пациентов. Следует использовать минимальную эффективную дозу Серетид.

Пациентам с обострением ХОБЛ, как правило, назначаются системные кортикостероиды, поэтому в таких ситуациях пациенты должны знать, что им следует обратиться за медицинской помощью, если на фоне применения Серетид возникает ухудшение симптоматики.

Лечение Серетид нельзя резко прекращать у пациентов с астмой в связи с риском обострения. Дозу следует снижать под наблюдением врача. У пациентов с ХОБЛ прекращение терапии может приводить к симптоматической декомпенсации и должно проводиться под наблюдением врача.



Как и при применении всех ингаляционных кортикостероидов, Серетид следует с осторожностью применять у пациентов с активным или латентным туберкулезом легких и грибковыми, вирусными или другими инфекциями дыхательных путей. В случае необходимости следует незамедлительно начать соответствующее лечение.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

В редких случаях Серетид может вызывать сердечные аритмии, например, суправентрикулярную тахикардию, экстрасистолию и фибрилляцию предсердий, а также незначительное временное снижение калия в сыворотке при приеме высоких терапевтических доз. Поэтому Серетид следует с осторожностью назначать пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми нарушениями, включая нарушения сердечного ритма, сахарный диабет, тиреотоксикоз, нелеченную гипокалиемию и пациентам, предрасположенным к низкому уровню калия в сыворотке.

Гипергликемия

Имеются очень редкие сообщения о повышении уровня глюкозы в крови, и это следует учитывать при назначении препарата больным сахарным диабетом.

Парадоксальный бронхоспазм

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. В случае возникновения парадоксального бронхоспазма необходимо сразу же прекратить применение Серетид, оценить состояние пациента и при необходимости назначить терапию другими лекарственными препаратами.

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.

Вспомогательные вещества

Серетид содержит лактозу моногидрат в количестве до 12,5 мг/доза, что, как правило, не вызывает проблем у пациентов с непереносимостью лактозы. Вспомогательное вещество лактоза содержит небольшое количество молочных белков, что может вызывать аллергические реакции.

Системные эффекты кортикостероидов

Любой ингаляционный кортикостероид может вызывать системные эффекты, особенно при длительном использовании в высоких дозах; однако возникновение таких эффектов наблюдается с гораздо меньшей вероятностью, чем при лечении пероральными кортикостероидами. Возможные системные эффекты включают синдром Кушинга, кушингоидную внешность, угнетение функции надпочечников, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракту и глаукому, а в более редких случаях ряд психологических и поведенческих нарушений, включая психомоторную гиперактивность, нарушение сна, тревогу, депрессию или агрессию (в частности, у детей). **Поэтому важно проводить регулярную оценку ведения пациента с уменьшением дозы ингаляционного кортикостероида до минимальной, которая обеспечивает поддержание эффективного контроля 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, инфекции или любое быстрое снижение дозы препарата. Имеющиеся симптомы обычно нечеткие и могут включать анорексию, боли в животе, потерю массы тела, утомляемость, головную боль, тошноту, рвоту, снижение артериального давления, снижение умственных способностей, гипогликемию и судороги. Может потребоваться дополнительное введение системных кортикостероидов в период стресса или плановой операции.

Преимущества ингаляционной терапии флутиказона пропионатом позволяют минимизировать потребность в оральных стероидах, однако пациенты, переводимые с терапии оральными кортикостероидами, могут находиться в группе риска угнетения функции надпочечников в течение значительного периода времени. Поэтому лечение таких пациентов должно проводиться с особой осторожностью при постоянном мониторинге функции коры надпочечников. Пациенты, получавшие высокие дозы кортикостероидных препаратов при неотложных состояниях в прошлом, могут также находиться в группе риска. 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.

Ритонавир может существенно увеличивать концентрацию флутиказона пропионата в плазме. В этой связи следует избегать совместного применения этих препаратов, за исключением случаев, когда потенциальная польза от применения превышает риск развития системных кортикостероидных побочных эффектов. Подобный риск развития системных побочных эффектов имеется при совместном назначении флутиказона пропионата с другими сильными ингибиторами СYP3A.

Пневмония у пациентов с ХОБЛ

Было отмечено увеличение случаев заболевания пневмонией, включая случаи, приведшие к госпитализации, у пациентов с ХОБЛ, которые получали ингаляционные кортикостероиды. Имеются свидетельства повышения риска развития пневмонии при увеличении дозы стероида, однако это не было окончательно продемонстрировано во всех исследованиях.

Не получено окончательных клинических свидетельств влияния внутриклассовых различий ингаляционных кортикостероидов на величину риска развития пневмонии. Врачам следует быть бдительными в отношении возможного развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ, поскольку клинические признаки таких инфекций частично совпадают с симптомами обострений ХОБЛ.

Факторы риска развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ включают курение, старший возраст, низкий индекс массы тела и тяжелую степень ХОБЛ.

Взаимодействие с мощными ингибиторами СYP3A4

Совместное применение с системным кетоконазолом значительно повышает системную экспозицию салметерола, что может приводить к повышению частоты системных побочных эффектов (например, удлинение интервала QTc и учащенное сердцебиение). В связи с этим следует избегать совместного применения Серетид с кетоконазолом или другими мощными ингибиторами СYP3A4, за исключением случаев, когда польза от применения превышает потенциальный повышенный риск развития системных побочных эффектов на фоне лечения салметеролом.

Нарушения зрения

Применение системных или местных кортикостероидов может приводить к нарушениям зрения. При появлении затуманенного 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.

Применение у детей

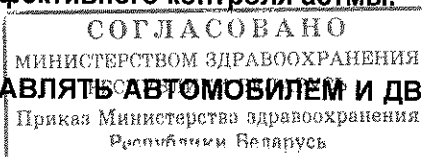
Дети и подростки в возрасте младше 16 лет, принимающие высокие дозы флутиказона (обычно 1000 мкг/сутки и более), относятся к группе особого риска

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Российской Федерации
Приказ Министерства здравоохранения
и социального развития
Российской Федерации
№ 100/н от 14.06.2011 г.

развития системных побочных эффектов. Системные эффекты, в частности, могут наблюдаться при длительном использовании препарата в высоких дозах. Возможные системные эффекты включают синдром Кушинга, кушингоидную внешность, угнетение функции надпочечников, острый адреналовый криз, замедление роста у детей и подростков, а в более редких случаях ряд психологических и поведенческих нарушений, включая психомоторную гиперактивность, нарушение сна, тревогу, депрессию или агрессию. Следует рассмотреть необходимость осмотра ребенка или подростка педиатром, специализирующимся на лечении болезней органов дыхания.

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

Дозу ингаляционного кортикостероида следует уменьшать до минимальной, обеспечивающей поддержание эффективного контроля астмы.



ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ДВИЖУЩИМИСЯ МЕХАНИЗМАМИ

Серетид Мультидиск не оказывает влияния или оказывает крайне незначительное влияние на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Ламинированный алюминиевый блистер с 60 ячейками (каждая ячейка содержит 1 дозу препарата) помещен в круглый пластмассовый ингалятор двух оттенков фиолетового цвета (темно-фиолетового и светло-фиолетового). По 1 ингалятору вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

СРОК ГОДНОСТИ

24 месяца. Не использовать позже срока, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

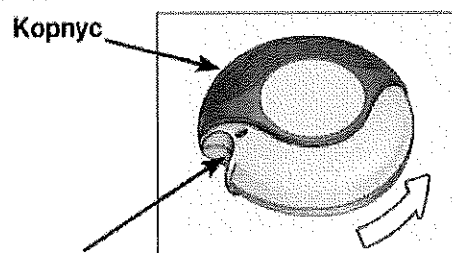
При температуре ниже 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИНГАЛЯТОРА «МУЛЬТИДИСК»

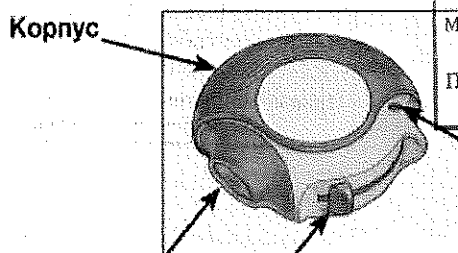
МУЛЬТИДИСК ЗАКРЫТ



Углубление для большого пальца (чтобы открывать и закрывать ингалятор)

Ингалятор открывается в этом направлении

МУЛЬТИДИСК ОТКРЫТ



Мундштук Рычажок

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Индикатор количества доз

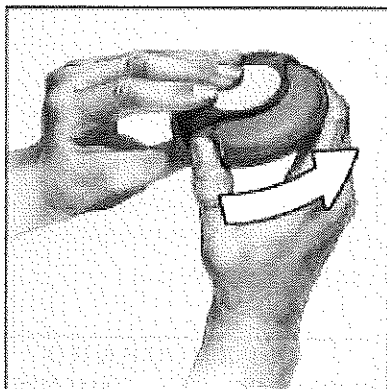
Полный
60

Пустой
0

Ингалятор имеет индикатор, который после проведенной ингаляции показывает число оставшихся доз. Числа идут в убывающем порядке от 60 до 0. Числа от 5 до 0 имеют красный цвет, предупреждая о том, что в ингаляторе осталось только несколько доз. Появление в окошке цифры 0 означает, что ингалятор пуст и непригоден для дальнейшего использования.

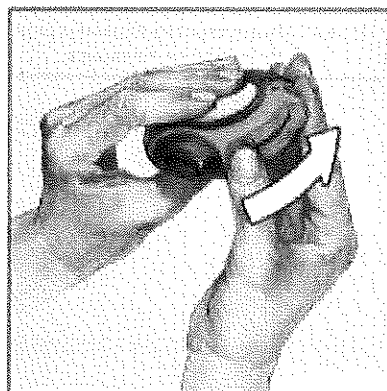
Для проведения ингаляции выполните пять последовательных действий:

1. откройте ингалятор;
2. нажмите на рычажок;
3. вдохните дозу препарата;
4. закройте ингалятор;
5. прополощите рот.



1. Откройте ингалятор

Держите корпус одной рукой, поместив большой палец другой руки в специальное углубление. Чтобы открыть ингалятор, нажимайте большим пальцем от себя до упора, пока не услышите щелчок.



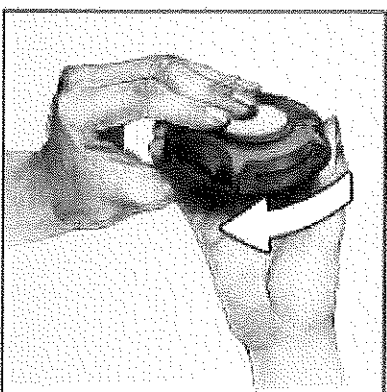
СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приложение № 1

2. Нажмите на рычажок
 Держите ингалятор мундштуком к лицу. Ингалятор можно держать правой или левой рукой. Нажмите на рычажок в направлении от себя до упора, пока не услышите щелчок. Теперь ингалятор готов к работе. Когда Вы нажимаете на рычажок, вскрывается очередная ячейка с порошком для ингаляции. При этом число оставшихся доз уменьшается, что указывается в окошке индикатора. Нажимайте на рычажок *только перед проведением ингаляции*, иначе это приведет к напрасной трате препарата.

3. Вдохните дозу лекарства



Держите ингалятор на некотором расстоянии от рта и сделайте глубокий выдох без усилия. Помните: *никогда нельзя делать выдох в ингалятор!* Плотно обхватите мундштук губами. Сделайте медленный и глубокий вдох через рот (не через нос). Выньте ингалятор изо рта. Задержите дыхание приблизительно на 10 секунд или дольше, насколько сможете. Сделайте медленный выдох. *Нельзя делать выдох в ингалятор.* Вы можете не почувствовать порошок на языке или его вкуса, даже учитывая, что Вы правильно воспользовались ингалятором.



4. Закройте ингалятор

Для того, чтобы закрыть ингалятор, поместите большой палец в специальное углубление и нажимайте в направлении к себе до упора, пока не услышите щелчок. Рычажок автоматически возвращается в исходное положение.

5. Прополощите рот

После этого прополощите рот водой и выплюньте ее.

ОЧИСТКА ИНГАЛЯТОРА

После применения ингалятора мундштук протирают сухой тканью.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Глаксо Вэллком Продакшен, Франция.

Юридический адрес производителя:

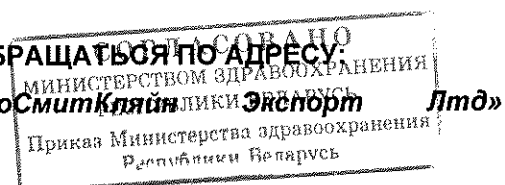
Glaxo Wellcome Production, France 23 rue Lavoisier – Zone Industrielle No 2, Evreux, France/ «Глаксо Вэллком Продакшен», Франция Промышленная зона 2, рю Лавуазье 23, Эвро, Франция.

ЗА ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОБРАЩАТЬСЯ ПО АДРЕСУ:

Представительство ООО «ГлаксоСмитКляйн (Великобритания) в Республике Беларусь

220039, г. Минск, ул. Воронянского 7А, офис 400

Тел.: +375 17 374 20 16; факс: +375 17 357 18 66



Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний GSK.

©2020 Группа компаний GSK или их правообладатель.

