

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2016 жылғы «15» қараша
№ N004967, N004969,
N004968 бұйрықтарымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық
Серетид® Эвохалер**

Саудалық атауы
Серетид® Эвохалер

Халықаралық патенттелмеген атауы
Жоқ

Дәрілік түрі
25/50 мкг, 25/125 мкг, 25/250 мкг дозаланған, ингаляцияға арналған аэрозоль, 120 доза

Құрамы
Препараттың бір дозасының құрамында
белсенді заттар: 36.3 мкг сальметерол ксинафоаты (25 мкг сальметеролға баламалы)
және 50 мкг немесе 125 мкг немесе 250 мкг флутиказон пропионаты,
қосымша заттар - 1,1,1,2-тетрафторэтан (пропеллент HFA-134a), озонға қауіпсіз.

Сипаттамасы
Дозалайтын клапанмен және қорғағыш қалпақшамен жабдықталған пластик
бүріккішке салынған алюминий баллон.
Баллонда ақ немесе ақ дерлік суспензия бар.

Фармакотерапиялық тобы
Тыныс жолдарының обструкциялық ауруларын емдеуге арналған препараттар.
Ингаляциялық симпатомиметиктер. Тыныс алу жолдарының обструкциялық
ауруларын емдеуге арналған басқа препараттармен біріктірілген симпатомиметиктер.
Сальметерол және тыныс алу жолдарының обструкциялық ауруларын емдеуге
арналған басқа да препараттар.
АТХ коды R03AK06

Фармакологиялық қасиеттері
Фармакокинетикасы

Сальметеролды және флутиказон пропионатын бір мезгілде ингаляциялық енгізу осы заттардың әрқайсысының фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді.

Сальметерол

Сальметерол өкпе деңгейінде жергілікті әсер береді, сондықтан оның плазмадағы деңгейі емдік әсерін анықтай алмайды. Сальметеролдың фармакокинетикасы жөніндегі деректер шектеулі, өйткені оны емдік дозаларда ингаляциялық енгізуден кейін плазмадағы препараттың өте төмен концентрацияларын (200 пикограмм/мл немесе азырақ) анықтау техникалық тұрғыдан қиын. Сальметерол ксинафоатын жүйелі түрде ингаляциялық қолданған кезде жүйелік қан ағынында гидроксинафтой қышқылы 100 нг/мл-ге дейінгі концентрацияларда анықталады. Бұл концентрациялар токсикологиялық зерттеулер кезінде анықталған стационарлық концентрациялардан шамамен 1000 есе төмен. Тыныс жолдарының обструкциясы бар пациенттерде оның жүйелі режимде ұзақ мерзім (12 айдан көбірек) қолданғанда жағымсыз әсерлер байқалған жоқ.

In vitro зерттеулерде сальметеролдың көбіне P450 3A4 (CYP3A4) цитохромы жүйесінің жәрдемімен α -гидроксисальметеролға дейін метаболизденуі көрініс берді. Кетоконазолмен (400 мг) бірге 7 күн бойы бірге тағайындау, кейіннен жинақталуынсыз, плазмада сальметерол экспозициясының едәуір артуын туындатады («Айрықша нұсқаулар» және «Дәрілермен өзара әрекеттесуі» бөлімін қараңыз).

Флутиказон пропионаты

Ингаляциялық енгізуден кейін флутиказон пропионатының абсолютті биожетімділігі препаратты жеткізу жүйесіне байланысты 5-тен 11 %-ға дейінді құрайды. Демікпесі және өкпенің созылмалы обструкциялық ауруы (ӨСОА) бар пациенттерде ингаляциялық енгізген кезде флутиказон пропионатының жүйелік әсерінің өте төмен болатындығы байқалады.

Жүйелік сіңірілуі көбіне өкпеде жүреді. Деммен тартылатын дозаның бір бөлігі жұтылуы мүмкін, бірақ оның жүйелік әсері бауыр арқылы алғаш өткен кезде қарқынды түрде метаболизденуі салдарынан өте аз болады. Ішке қабылдаған кезде флутиказон пропионатының биожетімділігі 1 %-дан азды құрайды. Ингаляцияланған доза шамасы мен флутиказон пропионатының жүйелік әсері арасында тікелей тәуелділік бар.

Флутиказон пропионатының таралу көлемі үлкен (300 л), плазма ақуыздарымен байланысуы жоғары – 91 %.

Флутиказон пропионаты жүйелік қан ағынынан, негізінен, P450 цитохромы жүйесінің CYP3A4 ферментінің жәрдемімен белсенді емес туындысына дейін биотрансформациялануы нәтижесінде тез шығарылады. Флутиказон пропионатын және CYP3A4 ферментінің тежегіштерін бір мезгілде тағайындаған кезде сақтық танытқан жөн, өйткені флутиказон пропионатының жүйелік әсері күшеюі мүмкін.

Флутиказон пропионатының плазмалық клиренсі жоғары (1150 мл/мин). Жартылай шығарылу кезеңі шамамен 8 сағатты құрайды. Флутиказон пропионатының бүйректік клиренсі мардымсыз (0.2 %-дан азырақ), және метаболиттің 5 %-дан азы несеппен бірге шығарылады.

Фармакодинамикасы

Серетид® Эвохалер – құрамында әсер ету механизмі әртүрлі және β -агонистерін және ингаляциялық кортикостероидтарды қолданудың өте қолайлы режимін қамтамасыз ететін сальметерол және флутиказон пропионаты бар біріктірілген препарат.

Сальметерол бронхтың түйілуінің туындауын болдырмайды, флутиказон пропионаты сыртқы тыныс алу функциясын жақсартады және жағдайдың өршуіне жол бермейді.

Сальметерол

Сальметерол – әсері етуі ұзаққа созылатын (12 сағ.) β_2 -адренорецепторлардың селективті агонисі. Сальметеролдың молекуласының бүйір тізбегі ұзын болады, ол рецептордың сыртқы аймағымен байланысады. Сальметерол гистамин-индукцияланған бронх түйілуінің алдын алуда тиімді, бронхтың дилатациясын туындатады, бронхтардың аса жоғары реактивтілігін азайтады. Толық жасушалардың гистамин, лейкотриендер және простагландин D₂ сияқты жеңіл медиаторларының тіндерде босап шығуын ұзақ уақыт тежейді.

Деммен бірге ішке тартылатын аллергияларға туындаған реакциялардың ерте және кеш сатыларын басады. Бір дозаны енгізгеннен кейін кеш сатысының басылуы 30 сағатқа дейін созылады. Сальметеролды бір реттік қабылдау бронхиалды асқын жауапты бәсеңдетеді, бұл сальметеролдың, бронхты кеңейтпейтін қосымша қасиетін білдіреді, бірақ осы қасиеттің клиникалық маңызы белгісіз. Бұл механизмнің кортикостероидтардың қабынуға қарсы әсерінен айырмашылықтары бар.

Флутиказон пропионаты

Флутиказон пропионаты жергілікті әсер ететін ГКС тобына жатады және ұсынылған дозаларда ингаляциялық енгізген кезде өкпеде қабынуға қарсы әсер береді, бұл симптомдардың айқындылығының азаюына және демікпенің өршу жиілігінің төмендеуіне әкеледі. Флутиказон пропионатының әсері жүйелік әсер беретін ГКС-ке тән жағымсыз реакциялармен қатар жүрмейді.

Флутиказон пропионатын өте жоғары дозаларда ингаляция түрінде ұзақ қолданған кезде бүйрекүсті безі қыртысы гормондарының тәуліктік секрециясы ересектерде және балаларда қалып шегінде қалады. Басқа ингаляциялық ГКС қабылдап жүрген пациенттерді флутиказон пропионатын қабылдауға ауыстырғаннан кейін бүйрекүсті безі қыртысы гормондарының тәуліктік секрециясы, бұның алдында ішке ГКС қабылдағанына қарамастан, біртіндеп қалпына келеді. Бұл флутиказон пропионатын ингаляциялық қолдану аясында бүйрекүсті бездері функциясының қалпына келгенін көрсетеді. Флутиказон пропионатын ұзақ қолданған кезде бүйрекүсті бездері қыртысының резервті функциясы қалып шегінде қалады, бұл стимуляциялық тестінің нәтижелерімен айғақталады. Алайда жүргізілген емнен кейін бүйрекүсті бездері қыртысының резервті функциясы төмендеуінің қалдығы ұзақ уақытқа сақталуы мүмкін екендігін ескеру қажет.

Қолданылуы

- демікпені жүйелі түрде емдеуге (тыныс жолдарының қайтымды обструкциясы):

- ұзақ әсерлі бета-адренорецепторлар агонистерінің және ингаляциялық ГКС-тің демеуші дозаларын қабылдап жүрген пациенттерде
- ингаляциялық ГКС-пен емдеу аясында ауру симптомдары сақталатын пациенттерде
- бронходилататорлармен жүйелі ем қабылдап жүрген және ингаляциялық ГКС-ті керек ететін пациенттерде.

- созылмалы бронхитті және өкпе эмфиземасын қоса, ӨСОА (өкпенің созылмалы обструкциялық ауруы) кезінде демеуші ем ретінде, бұл пациенттердің өлімге ұшырау жағдайларын төмендетеді.

Қолдану тәсілі және дозалары

Серетид® Эвохалер тек ингаляция жасауға ғана арналған.

Пациент, Серетид® Эвохалер препаратынан алынатын әсер тиімді болуы үшін, тіпті симптомдар жоқ болғанның өзінде, оны жүйелі түрде қолданғаны жөн екендігінен хабардар болуы тиіс.

Пациенттер Серетид® Эвохалер препаратының тиімді дозасын сақтау мақсатында дәрігерге жүйелі түрде тексерілуі тиіс, және препарат дозасы тек дәрігердің нұсқауымен ғана өзгертілуі мүмкін.

Демікпе (тыныс алу жолдарының қайтымды обструкциясы)

Доза тиімді ең төмен дозаға жеткенше титрленуі тиіс, мұндайда демікпе симптомдарын тиімді бақылау сақталады. Препаратты тәулігіне екі рет қабылдау арқылы бақылауға қол жеткізгеннен кейін препаратты күніне бір рет қабылдауға көшу үшін дозаны әрі қарай титрлеу қажет.

Ұзақ әсерлі β_2 -агонистерді қолдану қажет болатын пациенттерді емдеу үшін балама ретінде Серетид® Эвохалер препаратының дозасын, егер дәрігердің пікірі бойынша, ауру симптомдарының айқындылығы талапқа сай бақылануы сақталатын болса, тәулігіне 1 рет қабылдауға дейін төмендетуге болады. Серетид® Эвохалер препаратын қабылдау уақыты симптомдардың жиілігімен және айқындылығымен анықталады. Егер пациенттің анамнезінде түнгі ұстамалар бар болса, бұл бір реттік дозаны ұйқыға жатар алдында қолданған жөн, егер анамнезінде ұстамалар күндіз жиі білінген болса, дозаны таңертең қолданады.

Пациентке Серетид® Эвохалер препаратының құрамында оның ауруының ауырлығына сәйкес келетін флутиказон пропионатының дозасы бар шығарылым түрін тағайындаған жөн. Серетид® Эвохалер 25/50 мкг препаратының дозасы ересектер мен балаларда демікпенің ауыр түрін емдеуге арналмағандығын айта кеткен жөн. Демікпесі бар науқастарды емдеу үшін флутиказон пропионатының (FP) басқа ингаляциялық кортикостероидтардың тәуліктік дозасының жартысына сәйкес дозада тиімді болып табылатындығын ескеру керек.

Егер пациентте ингаляциялық кортикостероидтармен монотерапия жүргізу жәрдемімен ауруды талапқа сай бақылауға қол жеткізу мүмкін болмаса, кортикостероидтың баламалы дозасында сальметеролмен және флутиказон пропионатымен біріктіріп емдеуге ауысу бронх демікпесін бақылаудың жақсаруына әкелуі мүмкін. Ингаляциялық кортикостероидпен монотерапия бронх демікпесінің талапқа сай бақылануын қамтамасыз ететін пациенттерді сальметеролдың және флутиказон пропионатының біріктірілімімен ингаляциялық емге ауыстыру, бронх демікпесін бақылаудың жоғалуынсыз, кортикостероид дозасын төмендетуге мүмкіндік береді.

Ересектер және 12 жастағы және одан үлкен жасөспірімдер:

25 мкг сальметерол және 50 мкг флутиказон пропионатымен күніне екі рет екі ингаляция

немесе

25 мкг сальметерол және 125 мкг флутиказон пропионатымен күніне екі рет екі ингаляция

немесе

25 мкг сальметерол және 250 мкг флутиказон пропионатымен күніне екі рет екі ингаляция.

4 жастағы және одан үлкен балалар:

25 мкг сальметерол мен 50 мкг флутиказон пропионатын күніне екі рет екі ингаляция. Серетид® Эвохалер препаратын 4 жастан кіші балаларға қолдану жөнінде деректер жоқ.

Серетид® Эвохалер препаратымен жасалған ингалятордағы флутиказон пропионатының ең жоғары дозасы балаларда күніне екі рет 100 микрограмм құрайды. Препаратты 4 жасқа дейінгі балаларға қолдану жөнінде деректер жоқ.

Орташа персистерленетін бронх демікпесі (симптомдардың күн сайын пайда болуы, оларды тез жою және ауа көлемін орташадан ауыр дәрежеге дейін шектеу үшін дәрілерді күн сайын қолдану) бар ересектерді және балаларды емдеу үшін Серетид® Эвохалер препаратын, егер ауру симптомдарын тез бақылауға қол жеткізу қажет болса, бастапқы демеуші ем ретінде қолдануға болады. Мұндай жағдайларда препаратты 25 мкг сальметерол мен 50 мкг флутиказон пропионатымен тәулігіне 2 рет екі ингаляция болатын бастапқы дозада қолдану ұсынылады. Бронх демікпесі симптомдарын бақылауға қол жеткізгеннен кейін емдеуді қайта қарастырған және науқасты ингаляциялық кортикостероидпен дербес емдеуге ауыстыру жөніндегі мәселені шешкен жөн. Науқасты емдеу қайта қарастырылатын болғандықтан, функциялық жағдайына баға беруді үнемі жүргізген жөн.

Бір немесе екі ауырлық критерийі жоқ болған жағдайда, бастапқы демеуші ем ретінде ингаляциялық флутиказон пропионатын дербес қабылдаумен салыстырғанда, Серетидты® қолданудың анық артықшылығы көрінбеді. Ингаляциялық кортикостероидтар көптеген пациенттерді емдеу үшін бірінші тізбекті препараттар болып табылады. Серетид® Эвохалер препаратын жеңіл дәрежедегі бронх демікпесін емдеудің бастапқы кезеңінде тағайындамайды. 50 мкг/25 мкг дозадағы Серетид® Эвохалер ауыр бронх демікпесі бар ересектерді және балаларды емдеу үшін тиімсіз. Ауыр бронх демікпесі бар пациенттерді емдеу үшін алдымен кез келген белгіленген біріктірілімді қолданар алдында ингаляциялық кортикостероидтың тиісті дозасын анықтап алу ұсынылады.

Өкпенің созылмалы обструкциялық ауруы (ӨСОА)

Ересектер

Ұсынылатын ең жоғары доза тәулігіне 2 рет 2 ингаляция (25 мкг сальметерол және 250 мкг флутиказон пропионаты).

Пациенттердің жеке топтары: егде жастағы немесе бүйрек және бауыр функциясы бұзылған пациенттерде дозаны түзетудің қажеттілігі жоқ.

Ингаляторды қолдану жөніндегі нұсқаулық

Ингаляторды тексеру:

Алғаш қолданар алдында қалпақшаның бүйірін жайлап қыса отырып, мүштіктің қалпақшасын алу қажет, ингаляторды мұқият сілкілеу және, талапқа сай жұмыс жасап тұрғанына көз жеткізу үшін, доза есептегішінде 120 саны көрінгенге дейін, ауаға бір рет бүрку керек. Ингалятордан бөгде заттарды жою және ингалятордың ішіндегі заттың біркелкі араласуы үшін, ингаляторды мұқият сілкілеу қажет.

Егер ингалятор бір аптадан астам бойы пайдаланылмаған болса, ауаға екі рет бүрку керек. Ингаляторды әрбір пайдаланған сайын, пайдаланылған дозалардың мөлшері азаяды.

Ингалятор қалай пайдаланылады:

1. Қалпақшаның бүйірін сәл қыса отырып, мүштіктің қалпақшасын алу керек.
2. Мүштікті қоса, ингаляторды сыртынан және ішінен, онда бөгде заттардың бар-жоқтығын қарап көру керек.
3. Құрылғының сыртынан кез келген бөгде заттарды жою және ингалятордың ішіндегі затты біркелкі араластыру үшін ингаляторды мұқият сілкілеу керек.
4. Бас бармақты мүштіктің негізіне қойып, ингаляторды бас бармақ пен қалған саусақтардың арасында тігінен ұстау керек.
5. Демді қаншалықты мүмкін болса, соншалықты терең шығару керек, содан кейін мүштікті ауызға тістердің арасына қойып, оның айналасын ерінмен қаусыра қымқырып, бірақ тістемей ұстау керек.
6. Ауыз арқылы дем алу басталысымен бүркүді бірден жүзеге асыру үшін ингалятордың төбесін басады, мұндайда терең және баяу дем алуды жалғастыру керек.
7. Демді кідірте отырып, ингаляторды ауыздан шығарып алады және саусақты ингалятордың төбесінен алады. Демді қаншалықты мүмкін болғанша, соншалықты терең ұстап тұруды жалғастырады.
8. Екінші бүркүді жүзеге асыру үшін ингаляторды тігінен ұстайды және шамамен 30 секундтан кейін 2 – 6 қадамды қайталайды.
9. Препаратты пайдаланғаннан кейін ауызды шайыңыз да, суды түкіріп тастаңыз.
10. Мүштіктің қалпақшасын керекті күйіне келтіріп қысу және сарт еткізіп жабу керек.

Маңызды

4, 5 және 6 сатыларды жасаған кезде асықпау керек. Тура бүркүді жасар алдында дем алуды қаншалықты мүмкін болғанынша, соншалықты баяу бастау өте маңызды. Алғашқыда айна алдында бірнеше рет жаттығып көруге болады. Егер ингалятордың төбесінен немесе ауыз айналасынан «бұлт» пайда болса, әрекетті 2 сатыдан бастап қайталау қажет.

Пациенттер дозаның индикаторы 020 көрсеткен кезде аэрозольді ауыстыру туралы ойлануы керек. Препараттың барлық дозасы пайдаланылған кезде индикатор 000 санын көрсетеді. Аэрозольді 000 көрсеткішке дейін ауыстырған жөн.

Егер дәрігер ингаляторды қолдану жөнінде басқа нұсқаулар берсе, соны басшылыққа алған жөн. Қиындық пайда болған жағдайда оны дәрігерге айтыңыз.

Балалар

Кішкентай балаларға ингаляторды пайдаланғанда ересектердің жәрдемі керек болады. Сәбиден демді шығаруын сұраған және сәби демін алуды бастау бойына бірден бүркүді жүзеге асырған жөн. Техниканы бірге меңгеруге болады. Жасы үлкен балалар немесе қолы әлсіз адамдар ингаляторды екі қолымен ұстауы тиіс. Екі сұқ саусақты ингалятордың төбесіне, ал екі бас бармақты мүштіктің төменгі негізіне қойып ұстайды.

Тазалау:

Ингаляторды аптасына кем дегенде бір рет тазалаған жөн.

1. Мүштіктің қалпақшасын алыңыз.
2. Баллонды пластик корпусынан шығармаңыз.

3. Мүштіктің ішкі және сыртқы бетін, пластик корпусы құрғақ матамен немесе салфеткамен сүртіңіз.

4. Мүштіктің қалпақшасын орнына қойыңыз.

МЕТАЛЛ БАЛЛОНДЫ СУҒА САЛМАҢЫЗ.

Жағымсыз әсерлері

Төменде препараттың әрбір белсенді компоненті – сальметеролға және флутиказон пропионатына жағымсыз реакциялар берілген. Осы препараттар біріктірілімінің жағымсыз реакцияларының бейіні әрбір компонентке болатын жекелей реакцияларға ұқсас.

Өте жиі 10-нан ≥ 1 , жиі 100-ден ≥ 1 және 10-нан < 1 , жиі емес 1000-нан ≥ 1 және 100-ден < 1 , сирек 10000-нан ≥ 1 және 1,000-нан < 1 ; өте сирек 10000-нан < 1 .

Өте жиі

- бас ауыру
- назофарингит

Жиі

- ауыз қуысының және жұтқыншақтың кандидозы
- пневмония (ӨСОА бар пациенттерде)
- бронхит
- ауыз-жұтқыншақтың шырышты қабығының тітіркенуі
- гипокалиемия
- дауыстың қарлығыуы, дисфония
- бұлшықет құрысулары, сынулар,
- гематомалар
- синусит
- тремор

Жиі емес

- терінің аллергиялық реакциялары
- ентігу
- жүрек қағысының жиілеуі, тахикардия,

Сирек

- өңеш кандидозы

Өте сирек

- бронхтың әдеттен тыс түйілуі
- жүрекшелер фибрилляциясы
- гипергликемия
- катаракта, глаукома
- анафилаксиялық реакциялар (анафилаксиялық шокты қоса)
- ангионевроздық ісіну (әсіресе беттің және ауыз-жұтқыншақтың ісінуі)
- Кушинг синдромы, бетте кушингоидтық белгілер, бүйрекүсті бездері функциясының тежелуі, бойдың өсуінің балалар мен жасөспірімдерде кідіруі, сүйек тінінің минералды тығыздығының төмендеуі
- мазасыздық, ұйқының бұзылуы, мінез-құлықтың өзгеруі, жоғары белсенділік пен ашушандық (әсіресе балаларда)
- депрессия, озбырлық (әсіресе балаларда)

- жүрек ырғағының бұзылуы (қарыншаүстілік тахикардияны және экстрасистолияны қоса)

- артралгия, миалгия

Кейбір жағымсыз әсерлердің сипаттамасы.

β_2 -агонистермен емдеген кезде тремор, жүрек қағуының субъективті түрде сезілуі, бас ауыру сияқты жағымсыз әсерлері жөнінде мәлімделді, алайда олар өткінші және үнемі қолданғанда олардың айқындылығы азаяды. Серетид® Эвохалер препаратының құрамындағы флутиказон пропионаты кейбір пациенттерде дауыстың қарлығын және ауыз қуысы мен тамақтың кандидозын туындатуы мүмкін. Қарлығы мен кандидоз көріністерінің жиілігі ингаляторды қолданғаннан кейін ауызды және тамақты шаюмен төмендеуі мүмкін. Симптоматикалық кандидозды, Серетид® Эвохалер препаратын қолдануды тоқтатпай-ақ, зенге қарсы препараттармен емдеу қажет.

Бала жасындағы пациенттер.

Балалар мен жасөспірімдерде Кушинг синдромы, бетте кушингоидтық белгілер, бүйрекүсті бездері функциясының тежелуі, бойдың балалар мен жасөспірімдерде өсуінің кідіруі қамтылатын жүйелік әсерлер болуы мүмкін. Балаларда сондай-ақ үрейлену сезімі, ұйқының бұзылуы және мінез-құлықтың бұзылулары, аса жоғары белсенділік пен қозуды қоса, пайда болуы мүмкін.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препарат компоненттеріне жоғары сезімталдық

- 4 жасқа дейінгі балаларға

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Пациентке өте қажет болатын жағдайларды қоспағанда, селективті емес және селективті бета-адреноблокаторларды қолдануға жол бермеген жөн.

Құрамында басқа бета-адренергиялық препараттар бар дәрілік заттармен бірге қолданудың потенциалды β_2 -аддитивтік әсері болуы мүмкін.

Флутиказон пропионаты

Әдеттегі жағдайларда флутиказон пропионатымен ингаляция жасау, P450 3A4 цитохромының ықпалымен ішекте және бауырда «алғаш» өту кезінде метаболизмнің қарқынды және жүйелік клиренсінің жоғары болуы салдарынан, оның плазмадағы концентрацияларының төмендеуімен қатар жүреді. Осының арқасында, флутиказон пропионатының қатысуымен клиникалық тұрғыдан маңызды өзара әрекеттесудің болуы екіталай.

Дәрілік өзара әрекеттесулеріне жүргізілген зерттеу ритонавир (P450 3A4 цитохромының белсенділігі жоғары тежегіші) қан плазмасындағы флутиказон пропионатының концентрациясын едәуір арттыруы мүмкін екендігін, соның салдарынан сарысулық кортизолдың концентрациясының едәуір төмендейтінін көрсетті. Ингаляциялық флутиказон пропионатына қатысты мұндай ақпарат жоқ, бірақ қан плазмасында флутиказон пропионатының деңгейі едәуір жоғарылайды деп күтіледі. Флутиказон пропионаты мен ритонавирді бір мезгілде қабылдаған пациенттерде клиникалық тұрғыдан маңызды өзара әрекеттесулер жөнінде мәлімдемелер бар. Бұл өзара әрекеттесу Кушинг синдромы және бүйрекүсті функциясының тежелуі сияқты жағымсыз әсерлерді туындатты. Айтылғандарды ескеріп, пациент үшін потенциалды пайдасы ГКС-тің жүйелік жағымсыз әсерлері

қауінен басым болатын жағдайлардан басқасында, флутиказон пропионаты мен ритонавирді бір мезгілде қолдануға жол бермеген жөн.

Дені сау еріктілердің қатысуымен P450 3A4 цитохромының күшті тежегішімен, кетоконазолмен жүргізілген аздаған зерттеу деректері бойынша, 1 ингаляциядан кейін флутиказон пропионатының экспозициясы 150 %-ға артты, бұл флутиказон пропионатын дербес қолданумен салыстырғанда, кортизол деңгейінің көбірек төмендеуін туындатты. P450 3A4 цитохромының басқа күшті тежегішімен (итраконазол сияқты) бірге қабылдау флутиказон пропионатының жүйелік экспозициясын және жүйелік жағымсыз әсерлердің пайда болу қауіпін арттырады деп күтіледі. Сақтық таныту және мүмкіндігінше мұндай дәрілік заттармен ұзақ емдеуге жол бермеу ұсынылады.

Сальметерол

Күшті CYP P450 3A4 тежегіштері

Дені сау 15 еріктінің 7 күн бойы кетоконазолды (тәулігіне 1 рет пероральді түрде 400 мг) және сальметеролды (тәулігіне 2 рет ингаляциялық түрде 50 мкг) бірге қабылдауы сальметеролдың плазмалық экспозициясының елеулі (C_{\max} 1,4 есе және AUC 15 есе) артуына әкелді. Бұл, сальметеролды немесе кетоконазолды дербес қолданумен салыстырғанда, сальметеролмен емдеуден басқа да жүйелік әсерлер санының артуына (мысалы, Q–T аралығының ұзаруы және жүрек қағуының күшеюі) әкеп соғуы мүмкін. Артериялық қысымға, жүректің жиырылу жиілігіне, қандағы глюкоза деңгейіне және қандағы калий деңгейіне елеулі клиникалық ықпалы байқалған жоқ. Кетоконазолмен үйлестіріп қолдану сальметеролдың $T_{1/2}$ немесе қайталап қолданғанда сальметеролдың жиналып қалуын арттырған жоқ. Кетоконазолмен бір мезгілде қолдануға, егер қолданудың пайдасы сальметеролмен емдеген кездегі жүйелік жағымсыз әсерлердің пайда болуының потенциалды қауіпіннен басым болмаса, жол бермеген жөн. P450 3A4 цитохромының басқа да күшті тежегіштерімен (мысалы, итраконазолмен, телитромицинмен, ритонавирмен) өзара әрекеттесуіне ұқсас қауіп болуы мүмкін.

Орташа CYP 3A4 тежегіштері.

Дені сау 15 еріктіге 6 күн бойы эритромицинді (тәулігіне 3 рет пероральді түрде 500 мг) және сальметеролды (тәулігіне 2 рет ингаляциялық түрде 50 мкг) бірге қолдану сальметеролдың плазмалық экспозициясының аздаған және статистикалық тұрғыдан елеусіз (C_{\max} 1,4 есе және AUC 1,2 есе) артуына әкелді. Эритромицинмен бір мезгілде қолдану қандай да бір жағымсыз әсерлердің пайда болуымен астаспады.

Айрықша нұсқаулар

Демікпені емдеуді дәйекті бағдарламаға сәйкес жүргізген жөн, пациенттің жағдайын клиникалық тұрғыдан да, сонымен қатар сыртқы тыныс функциясының көрсеткіштерін анықтау жолымен де үнемі бақылап отыру қажет.

Серетид[®] Эвохалер препараты жедел симптомдарды басуға арналмаған, өйткені мұндай жағдайларда тез- және қысқа әсерлі ингаляциялық бронходилататорды (мысалы, сальбутамол) қолданған жөн. Пациенттерді жедел симптомдарды басуға арналған препарат әрдайым қолдарында болуы керек екендігінен хабардар ету керек.

Пациенттерді ауру өршіген кезде, науқастың жағдайы едәуір немесе қатты нашарлаған жағдайда және ауру барысында Серетид[®] Эвохалер препаратымен емдеуді бастамаған жөн.

Серетид® Эвохалер препаратымен емдеу кезінде ауыр демікпеге байланысты жағымсыз әсерлер және өршулер пайда болуы мүмкін. Пациенттерге емдеуді жалғастыруға, бірақ егер симптомдар Серетид® Эвохалер препаратымен емдеуден кейін бақылауға келмейтін болса немесе нашарласа, кеңес алу үшін дәрігерге қаралуы керектігіне кеңес берген жөн.

Симптомдарды жеңілдету үшін қысқа әсерлі бронходилататорларды өте жиі қолдану ауруды бақылаудың нашарлағанын айғақтайды, және мұндай жағдайларда пациент дәрігерге қаралуы тиіс.

Бронхтың түйілу синдромын бақылаудың кенеттен және үдеп нашарлауы өмірге потенциалды қауіп төндіреді, және мұндай жағдайларда пациент кідіртпей дәрігерге қаралуы тиіс. Дәрігердің ГКС-тің өте жоғары дозасын тағайындайтынын жоққа шығаруға болмайды. Егер Серетид® Эвохалер препаратының тағайындалған дозасы аурудың талапқа сай бақылануын қамтамасыз етпесе, пациент кеңес алу үшін дәрігерге қаралуы тиіс.

Бронх демікпесінің симптомдарын бақылауға қол жеткізу үшін Серетид® Эвохалер препаратының дозасын біртіндеп төмендеткен жөн. Дозаны төмендеткен кезде пациенттегі симптомдарды үнемі бақылап отыру маңызды фактор болып табылады. Препараттың тиімді ең төмен дозасын қолданған жөн.

Өршудің даму қауіптілігіне байланысты Серетид® Эвохалер препаратымен емдеуді демікпесі бар пациенттерде күрт тоқтатуға болмайды; препарат дозасын дәрігердің бақылауымен біртіндеп төмендету керек. Препараттың тиімді ең төмен дозасын қолданған жөн. ӨСОА бар науқастарда препаратты қабылдауды тоқтату декомпенсация симптомдарымен қатар жүруі мүмкін және дәрігердің бақылауын қажет етеді.

ӨСОА бар пациенттерде Серетид® Эвохалер қабылдау аясында пневмонияның даму жағдайларының артқаны байқалды, осыған байланысты емдеуші дәрігер мұндай пациенттерде пневмония көріністерінің ықтимал клиникалық симптомдарына көңіл бөлуі тиіс.

Құрамында кортикостероидтар бар басқа да ингаляциялық препараттар сияқты, Серетид® Эвохалер препаратын өкпенің белсенді немесе жасырын туберкулезі бар пациенттерге сақтықпен тағайындау қажет.

Жоғары емдік дозаларда қолданған кезде кейде Серетид® Эвохалер™ жүрек ырғағының бұзылуларын, мысалы, қарыншаүстілік тахикардияны, экстрасистолияны немесе жүрекшелердің фибрилляциясын және қан плазмасында калий деңгейінің жеңіл транзиторлы төмендеуін туындатуы мүмкін. Сондықтан Серетид® Эвохалер препаратын жүрек-қантамыр аурулары, жүрек ырғағының бұзылулары бар пациенттерді, қант диабеті, тиреотоксикозы, түзетілмеген гипокалиемиясы бар науқастарды немесе қан плазмасында калий деңгейінің төмендеуіне бейім пациенттерді емдеу үшін сақтықпен қолданған жөн.

Симпатомиметикалық дәрілерді, әсіресе ұсынылғаннан жоғары дозаларда, қолданғанда систолалық қысым және жүрек ырғағы жоғарылауы мүмкін, осыған байланысты Серетид® Эвохалер препаратын жүрек-қантамыр аурулары бар пациенттерге тағайындаған кезде сақ болған жөн.

Емдік дозадан жоғары симпатомиметиктерді қолдану қан плазмасында калий деңгейінің уақытша төмендеуіне әкелуі мүмкін, сондықтан Серетид® Эвохалер

препаратын сарысудағы калий деңгейінің төмендеуіне бейім пациенттерге сақтықпен тағайындаған жөн.

Бүйрекүсті бездері функциясының бұзылуы мүмкін екендігін ескеріп, пациенттерді пероральді стероидты емнен Серетид® Эвохалер препаратымен емдеуге ауыстырғанда аса сақ болған жөн. Кез келген ингаляциялық ГКС-ті әсіресе жоғары дозаларда ұзақ қолданғанда жүйелік әсерлерді туындатуы мүмкін; алайда осындай симптомдардың пайда болу мүмкіндігінің пероральді ГКС-пен емдеген кездегіден төмен болатындығын айта кеткен жөн. Ықтимал жүйелік әсерлер Кушинг синдромын, кушингоидтық белгілерді, бүйрекүсті бездері функциясының тежелуін, бойдың өсуінің балалар мен жасөспірімдерде кідіруін, сүйек тінінің минералды тығыздығының төмендеуін, катарактаны және глаукоманы қамтиды, сондықтан ингаляциялық ГКС дозасын ауру симптомдарының тиімді бақылануын қамтамасыз ететін ең төмен дозаға дейін титрлеу аса маңызды.

Пациенттерді ұзақ уақыт ингаляциялық кортикостероидтардың жоғары дозаларымен емдеу бүйрекүсті безі қыртысы функциясының тежелуін және жедел адреналды кризді туындатуы мүмкін. Флутиказон пропионатының 500 мкг және 1000 мкг арасындағы дозаларын қолданған кезде бүйрекүсті безі қыртысы функциясының және жедел адреналды криздің пайда болуының жекелеген жағдайларының болғаны сипатталған. Жедел адреналды кризді потенциалды түрде өршітуі мүмкін жағдайларға жарақаттар, хирургиялық араласымдар, инфекциялар немесе дозаның кез келген тез төмендеуі жатады. Симптомдар әдетте айқын емес және анорексияны, іштің ауыруын, дене салмағының азаюын, қатты қажуды, бастың ауыруын, жүректің айнуын, құсуды, артериялық гипотензияны, сананың тежелуін, гипогликемияны және құрысуды қамтуы мүмкін. Күйзеліс кезеңінде немесе хирургиялық араласым жүргізу кезінде жүйелік кортикостероидтарды қосымша тағайындау қажеттілігін ескерген жөн.

Ингаляциялық флутиказон пропионатымен емдеуді бастағаннан кейін, жүйелік ГКС-ті біртіндеп тоқтатқан жөн, және мұндай пациенттерде күйзеліс жағдайларында ГКС-ті қосымша енгізудің ықтимал қажеттілігі жөнінде көрсетілімі бар арнайы карта болуы тиіс.

Ингаляциялық флутиказон пропионатын қолдану пероральді стероидтарды қабылдау қажеттілігін барынша азайтуы тиіс, бірақ пациенттерде пероральді стероидтарды қабылдаудан ауысқан кезде белгілі бір уақыт ішінде адреналды қордың бұзылуларының пайда болу қаупі сақталып қалады. Бұрын шұғыл жәрдем ретінде кортикостероидтарды жоғары дозаларда қолданған пациенттер де осы қауіпке тап болды. Шұғыл жәрдем жағдайларында және ықтимал күйзеліс жағдайларында қалыс қалған жеткіліксіздіктің болуы мүмкін екендігін білген және кортикостероидтарды қолданудың қажет екендігін ескерген жөн. Белгілі бір емшаралар алдында бүйрекүсті функциясы жеткіліксіздігінің дәрежесіне баға беру үшін арнайы кеңес алу жүзеге асырылуы мүмкін.

Қанда глюкоза деңгейінің жоғарылағаны жөнінде өте сирек мәлімдемелер бар, сондықтан Серетид® Эвохалер препаратын қант диабеті бар пациенттерге абайлап тағайындаған жөн.

Ритонавирді қолдану қан плазмасында флутиказон пропионатының концентрациясын едәуір арттыруы мүмкін. Сондықтан біріктіріп қолдануға, егер потенциалды пайдасы кортикостероидтардың жүйелік жағымсыз әсерлерінің пайда болу қаупінен басым болмаса, жол бермеген жөн. Сондай-ақ флутиказон пропионатын басқа күшті СҮР 3А

P450 3A4 тежегіштерімен біріктіріп қолданғанда жүйелік жағымсыз әсерлер қауіпі жоғарылайды.

ӨСОА бар пациенттерді үш жылдық клиникалық зерттеу деректері бойынша, плацебомен салыстырғанда, Серетид® Эвохалер препаратын қолданған кезде төменгі тыныс жолдарының инфекциялық аурулары (негізінен, пневмония және бронхит) жөнінде мәлімдемелер санының артқаны байқалды. ӨСОА бар пациенттерге жүргізілген үш жылдық зерттеуде жасы үлкен науқастарда, дене салмағының индексі төмен ($<25 \text{ кг/м}^2$) пациенттерде және ауруы өте ауыр (қарқынды тыныс шығару көлемі тиісті деңгейдің $<30 \%$ -ы) пациенттерде, қабылдаған емдеріне қарамай-ақ, пневмонияның пайда болу қауіпі үлкен болды. Пневмонияның және ӨСОА өршуінің симптомдары көбіне ұқсас болатындықтан, дәрігерлер науқастардың осы санатында пневмонияның немесе төменгі тыныс жолдарының басқа да инфекцияларының ықтимал дамуына қатысты мұқият болуы тиіс. Егер ӨСОА бар пациенттерде пневмония пайда болса, Серетид® Эвохалер препаратымен емдеуді қайта қарастырған жөн.

Плацебомен салыстырғанда, бронх демікпесіне жүргізілетін емге қосылатын сальметеролдың қауіпсіздігіне жүргізілген клиникалық зерттеулердің (SMART) деректері бронх демікпесі себеп болатын өліммен аяқталу жиілігі сальметерол тобында жоғары болғанын көрсетті. Осы зерттеудің нәтижелері шығу тегі афро-американдық пациенттерде тыныс жүйесі тарапынан күрделі жағымсыз құбылыстардың/өліммен аяқталудың даму қауіпі басқа пациенттерден жоғары болғандығын көрсетті. Мұның фармакогенетикалық немесе басқа да факторлармен байланысты екендігі-еместігі белгісіз. Осы зерттеуде ингаляциялық ГКС-ті бір мезгілде қолданудың бронх демікпесімен байланысты өліммен аяқталу қауіпіне ықпалы зерттелген жоқ.

Дәрілік препараттардың өзара әрекеттесуіне жүргізілген зерттеулерде жүйелік кетоконазолды бір мезгілде қолданудан сальметеролдың әсер етуінің күшейетіні анықталды. Бұл QT аралығының ұзаруына және жүрек қағуының күшеюіне әкеп соғуы мүмкін.

Сондықтан кетоконазолмен және басқа да күшті СYP P450 3A4 тежегіштерімен бір мезгілде қолдануға, егер оны қабылдаудың пайдасы сальметеролмен емдеуден болатын жүйелік жағымсыз әсерлер қауіпінен потенциалды түрде жоғарыламайтын болса ғана, жол бермеген жөн.

Спортшылар сақтықпен қабылдағаны жөн, препаратты қолданған кезде допингке қарсы тестілер оң нәтижені көрсетеді.

Ингаляциялық енгізуге арналған басқа препараттар жағдайындағы сияқты, енгізуден кейін енгізу бірден едәуір күшейетін бронхтың әдеттен тыс түйілуі дамуы мүмкін. Бұл жағдай тез әсер ететін қысқа әсерлі бронходилататорлардың жәрдемімен дереу басылуы тиіс. Серетид® Эвохалер препараты дереу тоқтатылуы тиіс, пациенттің жағдайына баға берілуі керек, және қажет болған жағдайда баламалы ем тағайындаған жөн.

Бета-₂ агонистермен емдегенде жүректің қағуы, тремор және бас ауыру сияқты жағымсыз реакциялар білінді, олар өткінші сипатқа ие болды және жүйелі ем жүргізу барысында азайды.

Балалар

Флутиказон пропионатын жоғары дозаларда (әдетте тәулігіне >1000 мкг) қабылдайтын, 16 жасқа дейінгі жасөспірімдерге ерекше қауіп төнеді. Ықтимал жүйелік әсерлерге Кушинг синдромы, кушингоидтық белгілер, бүйрекүсті безі функциясының тежелуі, өсудің балалар мен жасөспірімдерде кідіруі, сүйектердің минералдануының төмендеуі, катаракта және глаукома жатады.

Ингаляциялық кортикостероидты ұзақ уақыт бойы қабылдап жүрген балаларда өсу динамикасын үнемі бақылау ұсынылады. Сондықтан пациенттің жай-күйін үнемі қадағалап отыру, және ингаляциялық кортикостероидтың дозасын тиімді ең төмен дозаға дейін төмендету маңызды, бұл бронх демікпесінің симптомдарын бақылауға мүмкіндік береді.

Ингаляциялық ГКС-пен ұзақ ем қабылдаған балалардың өсуін үнемі өлшеп отыру ұсынылады.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттерде, сондай-ақ бүйрек немесе бауыр функцияларының бұзылулары бар пациенттерде Серетид® Эвохалер препаратының дозасын төмендетудің қажеттілігі жоқ. Қазіргі таңда 4 жасқа дейінгі балаларда Серетид® Эвохалер препаратын қолдану жөнінде деректер жоқ.

Фертильділігі

Адамдарда фертильділігіне ықпалы жөнінде анық деректер жоқ. Дегенмен, жануарларға жүргізілген тәжірибелерде Серетид® Эвохалер препаратын қолданудан кейін фертильділікке ықпалы байқалған жоқ.

Жүктілік

Серетид® Эвохалер препаратын жүктілік кезеңінде қолданудан кейін (300-ден 1000 жағдайға дейін) жүктіліктің алғашқы триместрі ішінде шаранада эмбриондық дамудың бұзылулары және кемістіктердің пайда болуы анықталған жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулер кезінде β 2-адренорецепторлар агонисі мен кортикостероидтарды енгізгеннен кейін ұрпақ өрбітуде уыттылық байқалды.

Жүкті әйелдерді емдеу үшін бронх демікпесі симптомдарының талапқа сай бақылануын демеу үшін флутиказон пропионатының тиімді төмен дозаларын тағайындайды.

Препаратты жүктілік кезеңінде ана үшін күтілетін пайдасы шарана немесе нәресте үшін кез келген ықтимал қаупінен басым болған жағдайда ғана қолдану ақталған.

Лактация кезеңі

Серетид® Эвохалер препаратын ұсынылған дозаларда ингаляциялық енгізу кезінде оның плазмадағы концентрациясы шамадан тыс төмен болғандықтан, емшек сүтінде сальметерол мен флутиказонның деңгейі де мардымсыз болады деп болжам жасалады, алайда осы деректерге клиникалық айғақтамалар жоқ. Препаратты лактация кезеңінде ана үшін күтілетін пайдасы шарана немесе нәресте үшін кез келген ықтимал қаупінен басым болған жағдайда ғана қолдану ақталған.

Көлік құралын немесе қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне дәрілік заттың ықпал ету ерекшеліктері

Арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ, алайда ықпалы бар деп болжам жасалмайды.

Артық дозалануы

Тағайындалған дозаны арттырмау ұсынылады. Аурудың бақылануын демеу үшін тиімді ең төмен дозаны қабылдау маңызды.

Симптомдары: сальметеролдың артық дозалануы бета₂-адренорецепторлардың шамадан тыс стимуляциясына тән симптомдармен: тремормен, бас ауырумен, тахикардиямен, систолалық қысымның жоғарылауымен және гипокалиемиамен көрініс береді.

Жедел артық дозалануы: ұсынылған дозадан артық дозалардағы флутиказон пропионатымен ингаляция жасау бүйрекүсті безі функциясының уақытша басылуына әкеп соғуы мүмкін, ол әдетте шұғыл емді қажет етпейді, өйткені бүйрекүсті безі қыртысының функциясы бірнеше күн ішінде қалпына келеді. Мұндай пациенттер үшін флутиказон пропионатымен емдеу демікпеде бүйрекүсті безі функциясының қалпына келуін бақылау үшін бірнеше күн бойы жеткілікті дозада жалғастырылуы тиіс, ал көрсеткіштері плазмадағы кортизол деңгейін өлшеу жолымен тексерілуі мүмкін.

Препараттың ұсынылған дозадан артық дозаларын ұзақ қабылдаған кезде бүйрекүсті безі қыртысының функциясы едәуір басылуы мүмкін. Тәулігіне флутиказон пропионатының 1000 мкг және одан жоғары дозасын бірнеше ай немесе жыл бойы қабылдаған балаларда жедел адреналды криздің дамығаны жөнінде өте сирек мәлімдемелер алынды. Мұндай пациенттерде гипогликемия, сананың тежелуі және/немесе құрысулар байқалды.

Жедел адреналды криз келесі жағдайлар аясында да: ауыр жарақатта, хирургиялық араласымда, инфекцияларда, флутиказон пропионатының дозасын күрт төмендеткенде дамуы мүмкін.

Созылмалы артық дозалануы: ингаляциялық флутиказон пропионаты созылмалы артық дозаланған жағдайда бүйрекүсті безі функциясы супрессиясының даму қаупі пайда болады.

Емі: өзіне тән арнайы у қайтарғысы жоқ. Пациенттер демеуші ем жасайтын дәрігердің бақылуында болуы тиіс. Серетид® Эвохалер қолданған кезде флутиказон пропионатымен артық дозаланған жағдайда емдеуді симптомдардың бақылануын қамтамасыз ететін тиісті дозалардағы препаратпен жалғастыруға болады.

Шығарылу түрі және қаптамасы

25/50 мкг, 25/125 мкг, 25/250 мкг дозаланған, ингаляцияға арналған аэрозоль.

Дозалайтын клапанмен және қорғағыш қалпақшамен жабдықталған пластик бүріккішке салынған алюминий баллонда препарат 120 дозадан.

1 пластик бүріккіш қолдану жөнінде мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Салқындаудан және тура түсетін күн сәулесінен қорғау керек.

Препараттың емдік әсері баллонды салқындатқан кезде төмендеуі мүмкін.

Қолданар алдында сілкіңіз.

Қысымдағы баллон.

Баллонды, тіпті бос болса да тесуге, сындыруға немесе отқа тастауға болмайды.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2 жыл

Қаптамасында көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Глаксо Веллком Продакшн, Франция
(Zone Industrielle n°2 23, rue Lavoisier, 27000 Evreux, France)

Қаптаушы

Глаксо Веллком Продакшн, Франция
(Zone Industrielle n°2 23, rue Lavoisier, 27000 Evreux, France)

Тіркеу куәлігінің иесі

Лаборатори ГлаксоСмитКляйн, Франция
(100, route de Versailles 78163 MARLY-LE-ROI Cedex, France)

Серетид және Эвохалер «ГлаксоСмитКляйн» компаниясы тобының тауарлық белгілері болып табылады.

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) сапасы жөніндегі шағымдарды қабылдайтын және тіркеуден кейін дәрілік заттың қауіпсіздігін бақылауға жауапты ұйымның мекенжайы

Қазақстандағы ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд өкілдігі

050059, Алматы қ., Фурманов к-сі, 273

Телефон нөмірі: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Факс нөмірі: + 7 727 258 28 90

Электронды поштасы: kaz.med@gsk.com

Медициналық қолдану жөніндегі бекітілген нұсқаулықты www.dari.kz сайтынан да қараңыз