

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «15» ноября 2016 г.
№ N004967, N004969,
N004968

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Серетид® Эвохалер**

Торговое название
Серетид® Эвохалер

Международное непатентованное название
Нет

Лекарственная форма
Аэрозоль для ингаляций, дозированный 25/50 мкг, 25/125 мкг, 25/250 мкг, 120 доз

Состав
Одна доза препарата содержит
активные вещества: сальметерола ксинафоата 36.3 мкг (эквивалентно 25 мкг сальметерола) и флутиказона пропионата 50 мкг или 125 мкг или 250 мкг,
вспомогательное вещество - 1,1,1,2-тетрафторэтан (пропеллент HFA-134a),
озонобезопасный.

Описание
Алюминиевый баллон, помещенный в пластиковый распылитель, снабженный дозирующим клапаном и защитным колпачком.
Баллон содержит белую или почти белую суспензию.

Фармакотерапевтическая группа
Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Симпатомиметики ингаляционные. Симпатомиметики в комбинации с другими препаратами для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Сальметерол и другие препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей.
Код АТХ R03AK06

Фармакологические свойства
Фармакокинетика

Одновременное ингаляционное введение сальметерола и флутиказона пропионата не влияет на фармакокинетику каждого из этих веществ.

Сальметерол

Сальметерол действует местно на уровне легких, таким образом, его уровень в плазме не определяет терапевтический эффект. Данные по фармакокинетике сальметерола ограничены, так как технически трудно определить очень низкие концентрации препарата в плазме (200 пикограмм/мл или менее) после его ингаляционного введения в терапевтических дозах. При регулярном ингаляционном применении сальметерола ксинафоата в системном кровотоке определяется гидроксинафтоевая кислота в концентрациях до 100 нг/мл. Эти концентрации приблизительно в 1000 раз ниже стационарных концентраций, выявленных во время токсикологических исследований. Не выявлено нежелательных эффектов препарата при его долгосрочном применении в регулярном режиме (более 12 месяцев) у пациентов с обструкцией дыхательных путей.

В исследованиях *in vitro* было показано, что сальметерол метаболизируется преимущественно при помощи системы цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) до α -гидрокси-сальметерола.

Совместное назначение с кетоконазолом (400 мг) на протяжении 7 дней вызывает значительное увеличение экспозиции сальметерола в плазме без последующей кумуляции (см. раздел «Особые указания» и «Лекарственные взаимодействия»).

Флутиказона пропионат

После ингаляционного введения абсолютная биодоступность флутиказона пропионата составляет от 5 до 11 % в зависимости от системы доставки препарата. У пациентов с астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) наблюдается более низкое системное действие флутиказона пропионата при ингаляционном введении.

Системная абсорбция происходит преимущественно в легких. Часть вдыхаемой дозы может проглатываться, но ее системное действие минимально вследствие интенсивного метаболизма при первом прохождении через печень. Биодоступность флутиказона пропионата при приеме внутрь составляет менее 1 %. Существует прямая зависимость между величиной ингалированной дозы и системным действием флутиказона пропионата.

Флутиказона пропионат имеет большой объем распределения (300 л), связь с белками плазмы высокая – 91 %.

Флутиказона пропионат быстро выводится из системного кровотока, главным образом вследствие биотрансформации до неактивного производного с помощью фермента CYP3A4 системы цитохрома P450. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении флутиказона пропионата и ингибиторов фермента CYP3A4, так как системное действие флутиказона пропионата может усиливаться.

Флутиказона пропионат имеет высокий плазменный клиренс (1150 мл/мин). Период полувыведения составляет приблизительно 8 ч. Почечный клиренс флутиказона пропионата незначителен (менее 0.2 %), и менее 5 % метаболита выводится с мочой.

Фармакодинамика

Серетид® Эвохалер – комбинированный препарат, который содержит сальметерол и флутиказона пропионат, обладающих разными механизмами действия и обеспечивающих наиболее удобный режим применения β -агонистов и ингаляционных кортикостероидов. Сальметерол предотвращает возникновение бронхоспазма,

флутиказона пропионат улучшает функцию внешнего дыхания и предотвращает обострение состояния.

Сальметерол

Сальметерол – селективный агонист β_2 -адренорецепторов с продолжительным действием (12 ч). Молекула сальметерола имеет длинную боковую цепь, которая связывается с внешним участком рецептора. Сальметерол эффективен в предупреждении гистамин-индуцированного бронхоспазма, вызывает бронходилатацию, уменьшает гиперреактивность бронхов. Длительно тормозит высвобождение в тканях легких медиаторов тучных клеток, таких как гистамин, лейкотриены и простагландин D_2 .

Подавляет раннюю и позднюю стадии реакции на вдыхаемые аллергены. После введения одной дозы подавление поздней стадии длится до 30 ч. Однократный прием сальметерола ослабляет бронхиальный гиперответ, что говорит о дополнительном, небронходилатирующем свойстве сальметерола, но клиническое значение данного свойства неизвестно. Данный механизм отличается от противовоспалительного эффекта кортикостероидов.

Флутиказона пропионат

Флутиказона пропионат относится к группе ГКС местного действия и при ингаляционном введении в рекомендуемых дозах оказывает противовоспалительный эффект в легких, что приводит к уменьшению выраженности симптомов и снижению частоты обострений астмы. Действие флутиказона пропионата не сопровождается побочными реакциями, характерными для ГКС системного действия.

При длительном применении флутиказона пропионата в максимальных дозах в виде ингаляций, суточная секреция гормонов коры надпочечников остается в пределах нормы у взрослых и детей. После перевода пациентов, получающих другие ингаляционные ГКС, на прием флутиказона пропионата суточная секреция гормонов коры надпочечников постепенно восстанавливается до нормы, несмотря на предшествующий прием ГКС внутрь. Это указывает на восстановление функции надпочечников на фоне ингаляционного применения флутиказона пропионата. При длительном применении флутиказона пропионата резервная функция коры надпочечников также остается в пределах нормы, что подтверждается результатами стимуляционного теста. Однако необходимо учитывать, что остаточное снижение резервной функции надпочечников может сохраняться в течение длительного времени после проводимой терапии.

Показания к применению

- регулярная терапия астмы (обратимая обструкция дыхательных путей):

- у пациентов, получающих поддерживающие дозы агонистов бета-адренорецепторов длительного действия и ингаляционных ГКС
- у пациентов, у которых сохраняются симптомы заболевания на фоне терапии ингаляционными ГКС
- у пациентов, получающих регулярное лечение бронходилататорами и нуждающихся в ингаляционных ГКС.

- поддерживающая терапия при ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких) у взрослых, включая хронический бронхит и эмфизему легких, что снижает случаи смертности пациентов.

Способ применения и дозы

Серетид® Эвохалер предназначен только для ингаляций.

Пациент должен быть проинформирован о том, что для получения оптимального эффекта препарат Серетид® Эвохалер следует применять регулярно, даже при отсутствии симптомов.

Пациенты должны регулярно подвергаться врачебному обследованию с целью поддержания оптимальной дозы препарата Серетид® Эвохалер и изменение дозы препарата возможно только по рекомендации врача.

Астма (обратимая обструкция дыхательных путей)

Доза должна титроваться до достижения минимально эффективной дозы, при которой поддерживается оптимальный контроль симптомов астмы. По достижении контроля при приеме препарата дважды в сутки, необходима дальнейшая титрация дозы для переключения на прием препарата один раз в день.

В качестве альтернативы для лечения пациентов, у которых необходимо применять β_2 -агонисты длительного действия, дозу препарата Серетид® Эвохалер можно снизить до приема 1 раз в сутки, если, по мнению врача, будет поддерживаться адекватный контроль над выраженностью симптомов заболевания. Время приема препарата Серетид® Эвохалер определяется частотой и выраженностью симптомов. Если у пациента в анамнезе есть ночные приступы, эту разовую дозу следует применять перед сном, если в анамнезе приступы чаще отмечены днем, дозу применяют утром.

Пациенту следует назначать такую форму выпуска препарата Серетид® Эвохалер, которая содержит дозу флутиказона пропионата, соответствующую тяжести его болезни. Следует отметить, что дозировка препарата Серетид® Эвохалер 25/50 мкг не предназначена для лечения тяжелой формы астмы у взрослых и детей. Следует иметь в виду, что флутиказона пропионат (FP) для лечения больных астмой является эффективным в дозе, соответствующей половине суточной дозы других ингаляционных кортикостероидов.

Если у пациента не удастся добиться адекватного контроля болезни с помощью монотерапии ингаляционными кортикостероидами, переход на комбинированную терапию сальметеролом и флутиказона пропионатом в эквивалентной дозе кортикостероида может привести к улучшению контроля симптомов бронхиальной астмы. Тем пациентам, у которых монотерапия ингаляционным кортикостероидом обеспечивает адекватный контроль бронхиальной астмы, переход на ингаляционную терапию комбинацией сальметерола с флутиказона пропионатом может позволить снизить дозу кортикостероида без потери контроля бронхиальной астмы.

Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше:

две ингаляции 25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пропионата два раза в день
или

две ингаляции 25 мкг сальметерола и 125 мкг флутиказона пропионата два раза в день
или

две ингаляции 25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата два раза в день.

Дети от 4 лет и старше:

две ингаляции 25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пропионата два раза в день.

Нет данных о применении препарата Серетид® Эвохалер у детей младше 4 лет.

Максимальная доза флутиказона пропионата, сделанная препаратом Серетид® Эвохалер ингалятора у детей составляет 100 микрограмм два раза в день.

Данных о применении препарата для детей, в возрасте до 4 лет нет.

Для лечения взрослых и детей с умеренной персистирующей бронхиальной астмой (ежедневное возникновение симптомов, ежедневное применение средств, для их быстрого устранения и ограничение объема воздуха от умеренной до тяжелой степени) препарат Серетид® Эвохалер

можно применять в качестве начальной поддерживающей терапии, если необходимо достичь быстрого контроля симптомов заболевания. В таких случаях препарат рекомендуется применять при начальной дозировке две ингаляции по 25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. После достижения контроля симптомов бронхиальной астмы терапию следует пересмотреть и решить вопрос о переводе больного на лечение ингаляционным кортикостероидом самостоятельно. Поскольку лечение больного пересматривается, следует регулярно проводить оценку функционального состояния.

В случае отсутствия одного или двух критериев тяжести четкого преимущества в применении Серетида® в сравнении с самостоятельным приемом ингаляционного флутиказона пропионата в качестве начальной поддерживающей терапии не показано. Ингаляционные кортикостероиды являются препаратами первой линии для лечения большинства пациентов. Препарат Серетид® Эвохалер не назначают на начальном этапе лечения бронхиальной астмы легкой степени. Серетид® Эвохалер, в дозе 50 мкг/25 мкг неприемлем для лечения взрослых и детей с тяжелой бронхиальной астмой. Для лечения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой рекомендуется сначала установить соответствующую дозу ингаляционного кортикостероида перед применением любой фиксированной комбинации.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Взрослые

Максимальная рекомендуемая доза составляет 2 ингаляции (25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки.

Отдельные группы пациентов: нет необходимости корректировать дозу у пациентов пожилого возраста или с нарушениями функции почек и печени.

Инструкция по применению ингалятора

Проверка ингалятора:

Перед первым применением необходимо снять колпачок мундштука путем легкого надавливания на бока колпачка, тщательно встряхнуть ингалятор и сделать одно распыление в воздух, пока на счетчике доз не отразится цифра 120, чтобы убедиться в адекватной работе. Необходимо тщательно встряхнуть ингалятор, чтобы удалить посторонние предметы из ингалятора и для равномерного смешивания содержимого ингалятора.

Если ингалятор не использовался более недели, нужно сделать два распыления в воздух. При каждом использовании ингалятора, вычитается количество использованных доз.

Как пользоваться ингалятором:

1. Снять колпачок с мундштука, слегка сдавив колпачок с боков.

2. Осмотреть ингалятор снаружи и изнутри, включая мундштук, на предмет обнаружения посторонних предметов.
3. Тщательно встряхнуть ингалятор для удаления любых посторонних предметов с поверхности устройства и равномерного смешивания содержимого ингалятора.
4. Взять ингалятор вертикально между большим и остальными пальцами, расположив большой палец на основании, ниже мундштука.
5. Выдохнуть настолько глубоко, насколько это возможно, затем поместить мундштук в рот между зубами, сомкнув губы вокруг него, но не прикусывая.
6. Сразу же после начала вдоха через рот нажать на верхушку ингалятора, чтобы осуществить распыление, при этом продолжать глубоко и медленно вдыхать.
7. Задерживая дыхание, вынимают ингалятор изо рта и убирают палец с верхушки ингалятора. Продолжают задерживать дыхание настолько глубоко, насколько это возможно.
8. Для осуществления второго распыления удерживают ингалятор вертикально и примерно через 30 секунд повторяют шаги 2 – 6.
9. После использования препарата прополощите рот и сплюньте воду
10. Закрывать колпачок мундштука путем нажатия и защелкивания в нужном положении.

Важно

Не торопитесь при выполнении стадий 4, 5 и 6. Очень важно начать вдыхать настолько медленно, насколько возможно, непосредственно перед произведением распыления. Первые несколько раз можно потренироваться перед зеркалом. Если с верхушки ингалятора или около рта появляется «облачко», необходимо повторить действия, начиная со стадии 2.

Пациенты должны задуматься о замене аэрозоля при показаниях индикатора доз 020. Когда все дозы препарата будут использованы, индикатор показывает 000. Аэрозоль следует заменить до показателя 000.

Если врач дал другие инструкции по применению ингалятора, следует руководствоваться ими. При появлении трудностей сообщите о них врачу.

Дети

Маленькие дети могут нуждаться в помощи взрослого при пользовании ингалятором. Следует попросить ребенка выдохнуть и осуществить распыление сразу после того, как ребенок начнет вдыхать. Можно отработать технику вместе. Дети старшего возраста или люди с ослабленными руками должны удерживать ингалятор обеими руками. Помещают оба указательных пальца на верхушку ингалятора, а оба больших пальца – на основание ниже мундштука.

Чистка:

Ингалятор следует чистить не менее одного раза в неделю.

1. Снимите колпачок мундштука.
2. Не вынимайте баллончик из пластикового корпуса.
3. Протрите внутреннюю и наружную поверхности мундштука, пластиковый корпус сухой тканью или салфеткой.
4. Поместите на место колпачок мундштука.

НЕ ПОМЕЩАЙТЕ МЕТАЛЛИЧЕСКИЙ БАЛЛОНЧИК В ВОДУ.

Побочные действия

Ниже перечислены побочные реакции на каждый активный компонент препарата – сальметерол и флутиказона пропионат. Профиль побочных реакций комбинации данных препаратов аналогичен реакциям на каждый компонент по отдельности.

Очень часто ≥ 1 из 10, часто ≥ 1 из 100 и < 1 из 10, нечасто ≥ 1 из 1000 и < 1 из 100, редко ≥ 1 из 10000 и < 1 из 1,000; очень редко < 1 из 10000.

Очень часто

- головная боль
- назофарингит

Часто

- кандидоз полости рта и глотки
- пневмония (у пациентов с ХОБЛ)
- бронхит
- раздражение слизистой оболочки ротоглотки
- гипокалиемия
- осиплость голоса, дисфония
- мышечные судороги, переломы,
- гематомы
- синусит
- тремор

Нечасто

- кожные аллергические реакции
- одышка
- учащенное сердцебиение, тахикардия,

Редко

- кандидоз пищевода

Очень редко

- парадоксальный бронхоспазм
- фибрилляция предсердий
- гипергликемия
- катаракта, глаукома
- анафилактические реакции (включая анафилактический шок)
- ангионевротический отек (особенно отек лица и ротоглотки)
- синдром Кушинга, кушингоидные черты лица, угнетение функции надпочечников, задержка роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костной ткани
- беспокойство, нарушение сна, изменение поведения, включая повышенную активность и раздражительность (особенно у детей)
- депрессия, агрессивность (особенно у детей)
- нарушение сердечного ритма (включая наджелудочковую тахикардию и экстрасистолию)
- артралгия, миалгия

Описание некоторых побочных действий.

Сообщали о побочных эффектах при лечении β_2 -агонистами, таких как тремор, субъективное ощущение сердцебиения, головная боль, однако они обычно преходящие и их выраженность уменьшается при регулярном применении. Флутиказона пропионат, содержащийся в препарате Серетид® Эвохалер, может вызвать охриплость голоса и кандидоз полости рта и горла у некоторых пациентов.

Частота проявлений охриплости и кандидоза может быть снижена полосканием рта и горла водой после применения ингалятора. Симптоматический кандидоз необходимо лечить топическими противогрибковыми препаратами, не прекращая при этом применение препарата Серетид® Эвохалер

Пациенты детского возраста.

У детей и подростков возможны системные эффекты, включающие синдром Кушинга, кушингоидные признаки, угнетение функции надпочечников, задержку роста у детей и подростков. У детей могут также возникать чувство тревоги, нарушения сна и изменения поведения, включая гиперактивность и возбуждение.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- детский возраст до 4 лет

Лекарственные взаимодействия

Следует избегать применения неселективных и селективных бета-адреноблокаторов, за исключением тех случаев, когда они крайне необходимы пациенту.

Совместное применение с лекарственными средствами, содержащими другие бета-адренергические препараты, может иметь потенциальный β_2 -аддитивный эффект.

Флутиказона пропионат

В обычных ситуациях ингаляции флутиказона пропионата сопровождаются его низкими концентрациями в плазме вследствие интенсивного метаболизма при «первом» прохождении и высокого системного клиренса под влиянием цитохрома P450 3A4 в кишечнике и печени. Благодаря этому, клинически значимые взаимодействия с участием флутиказона пропионата маловероятны.

Исследование лекарственных взаимодействий показало, что ритонавир (высокоактивный ингибитор цитохрома P450 3A4) может значительно повысить концентрации флутиказона пропионата в плазме крови, вследствие чего существенно снижаются концентрации сывороточного кортизола. Такой информации относительно ингаляционного флутиказона пропионата нет, но ожидается заметное повышение уровня флутиказона пропионата в плазме крови. Есть сообщения о клинически значимых лекарственных взаимодействиях у пациентов, которые одновременно получали флутиказона пропионат и ритонавир. Эти взаимодействия вызывали такие побочные эффекты, как синдром Кушинга и угнетение функции надпочечников. Учитывая сказанное, следует избегать одновременного применения флутиказона пропионата и ритонавира, кроме тех случаев, когда потенциальная польза для пациента превышает риск системных побочных эффектов ГКС.

По данным небольшого исследования с участием здоровых добровольцев с менее сильным ингибитором цитохрома P450 3A4 кетоконазолом, экспозиция флутиказона пропионата после 1 ингаляции увеличивалась на 150 %, что вызывало большее снижение уровня кортизола в плазме крови по сравнению с применением флутиказона пропионата самостоятельно. Ожидается, что совместный прием с другим сильным ингибитором (таким как итраконазол) цитохром P450 3A4 увеличит системную экспозицию флутиказона пропионата и риск возникновения системных побочных действий. Рекомендуется соблюдать осторожность и по возможности избегать длительного лечения такими лекарственными средствами.

Сальметерол

Сильные CYP P450 3A4 ингибиторы

Совместный прием кетоназола (400 мг перорально 1 раз в сутки) и сальметерола (50 мкг ингаляционно 2 раза в сутки) у 15 здоровых добровольцев в течение 7 дней привело к существенному увеличению плазменной экспозиции сальметерола (в 1,4 раза C_{max} и в 15 раз AUC). Это может приводить к увеличению количества случаев других системных эффектов от лечения сальметеролом (например, удлинение интервала $Q-T$ и усиленное сердцебиение) по сравнению с применением сальметерола или кетоназола самостоятельно. Существенного клинического влияния на артериальное давление, частоту сердечных сокращений, уровень глюкозы в крови и уровень калия в крови не выявлено. Сочетанное применение с кетоназолом не увеличивало $T_{1/2}$ сальметерола или аккумуляцию сальметерола при повторном применении. Одновременного применения с кетоназолом следует избегать, если только польза от применения не превышает потенциальный риск возникновения системных побочных действий при лечении сальметеролом. Вероятно, существует похожий риск взаимодействия с другими сильными ингибиторами цитохрома P450 3A4 (например, итраконазолом, телитромицином, ритонавиром).

Умеренные CYP 3A4 ингибиторы.

Совместное применение эритромицина (500 мг перорально 3 раза в сутки) и сальметерола (50 мкг ингаляционно 2 раза в сутки) у 15 здоровых добровольцев в течение 6 дней привело к небольшому и статистически несущественному увеличению плазменной экспозиции сальметерола (в 1,4 раза C_{max} и в 1,2 раза AUC). Одновременное применение с эритромицином не ассоциировалось с возникновением каких-либо побочных эффектов.

Особые указания

Лечение астмы следует проводить в соответствии с последовательной программой, состояние пациента необходимо регулярно контролировать как клинически, так и путем определения показателей функции внешнего дыхания.

Препарат Серетид[®] Эвохалер не предназначен для купирования острых симптомов, поскольку в таких случаях следует применять быстро- и короткодействующий ингаляционный бронходилататор (например, сальбутамол). Пациентов нужно проинформировать о том, чтобы они всегда имели под рукой препарат для купирования острых симптомов.

Не следует начинать лечение препаратом Серетид[®] Эвохалер пациентов во время обострения заболевания, в случае существенного или острого ухудшения состояния больного и течения болезни.

Во время лечения препаратом Серетид[®] Эвохалер могут возникать серьезные астма-зависимые побочные действия и обострения. Пациентам следует посоветовать продолжать лечение, но обратиться за советом к врачу, если симптомы остаются неконтролируемыми или ухудшаются после начала лечения препаратом Серетид[®] Эвохалер.

Более частое применение бронходилататоров короткого действия для облегчения симптомов свидетельствует об ухудшении контроля заболевания, и в таких ситуациях пациент должен обращаться к врачу.

Внезапное и прогрессирующее ухудшение контроля бронхоспастического синдрома представляет потенциальную угрозу жизни, и в таких ситуациях пациент должен незамедлительно обратиться к врачу. Не исключено, что врач назначит более высокую дозу ГКС. В случаях, если назначенная доза препарата Серетид® Эвохалер не обеспечивает адекватного контроля заболевания, пациент должен обратиться к врачу за консультацией.

При достижении контроля над симптомами бронхиальной астмы, дозу препарата Серетид® Эвохалер следует постепенно снижать. При снижении дозы важным фактором является регулярный контроль над симптомами пациента. Следует применять самую низкую эффективную дозу препарата.

Из-за опасности развития обострения лечение препаратом Серетид® Эвохалер нельзя резко прекращать пациентам с астмой; дозу препарата следует снижать постепенно под контролем врача. Следует применять самую низкую эффективную дозу препарата. У больных ХОБЛ отмена препарата может сопровождаться симптомами декомпенсации и требует наблюдения врача.

Было выявлено увеличение случаев развития пневмонии на фоне приема Серетид® Эвохалер у пациентов с ХОБЛ, в связи с чем, лечащий врач должен быть внимателен к возможным клиническим симптомам проявления пневмонии у таких пациентов.

Как и другие ингаляционные препараты, содержащие кортикостероиды, Серетид® Эвохалер необходимо с осторожностью назначать пациентам с активным или латентным туберкулезом легких.

Иногда Серетид® Эвохалер при применении в высоких терапевтических дозах может вызывать нарушения сердечного ритма, например наджелудочковую тахикардию, экстрасистолию или фибрилляцию предсердий и легкое транзиторное снижение уровня калия в плазме крови. Поэтому препарат Серетид® Эвохалер следует применять с осторожностью для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушениями ритма сердца, больных сахарным диабетом, тиреотоксикозом, с некорригированной гипокалиемией или пациентов, склонных к низкому уровню калия в плазме крови.

При применении симпатомиметических средств, особенно в дозах, выше рекомендованных, возможно повышение систолического давления и сердечного ритма, в связи с чем, следует соблюдать осторожность при назначении препарата Серетид® Эвохалер пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Применение симпатомиметиков в дозах, выше терапевтических, может привести к временному снижению уровня калия в плазме крови, поэтому препарат Серетид® Эвохалер следует с осторожностью назначать пациентам с предрасположенностью к снижению уровня калия в сыворотке.

Учитывая возможность нарушения функции надпочечников, следует с особой осторожностью переводить пациентов с пероральной стероидной терапии на лечение препаратом Серетид® Эвохалер. Любые ингаляционные ГКС могут вызывать системные эффекты, особенно при длительном применении высоких доз; следует отметить, однако, что вероятность возникновения таких симптомов намного ниже, чем при лечении пероральными ГКС. Возможные системные эффекты включают синдром Кушинга, кушингоидные черты, угнетение функции надпочечников, задержку роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракту и глаукому, поэтому особенно важно титровать дозу ингаляционного ГКС до

минимальной дозы, которая обеспечивает поддержание эффективного контроля над симптомами заболевания.

Длительное лечение пациентов ингаляционными кортикостероидами в высоких дозах может вызывать угнетение функций коры надпочечников и острый адреналовый криз. Описаны единичные случаи возникновения угнетения функции коры надпочечников и острого адреналового криза при применении флутиказона пропионата в дозах между 500 мкг и 1000 мкг. К ситуациям, которые могут потенциально провоцировать острый адреналовый криз, относятся травмы, хирургические вмешательства, инфекции или любое быстрое снижение дозы. Симптомы обычно являются невыраженными и могут включать анорексию, боль в животе, уменьшение массы тела, повышенную утомляемость, головную боль, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию, угнетение сознания, гипогликемию и судороги. В стрессовый период или во время проведения хирургического вмешательства следует учесть необходимость дополнительного назначения системных кортикостероидов.

После начала лечения ингаляционным флутиказона пропионатом, системные ГКС следует отменять постепенно, и такие пациенты должны иметь при себе специальную карту, содержащую указание о возможной потребности в дополнительном введении ГКС в стрессовых ситуациях.

Применение ингаляционного флутиказона пропионата должно минимизировать необходимость приема пероральных стероидов, но у пациентов при переходе с пероральных стероидов в течение определенного времени остается риск возникновения нарушений адреналового резерва. Пациенты, которые применяли кортикостероиды в высоких дозах в качестве неотложной помощи в прошлом, также подвержены этому риску. Возможность остаточной недостаточности следует всегда иметь в виду в случаях неотложной помощи и при возможных стрессовых ситуациях и следует учесть необходимость применения кортикостероидов. Перед определенными процедурами может понадобиться специальная консультация для оценки степени надпочечниковой недостаточности.

Имеются очень редкие сообщения о повышении уровня глюкозы в крови, и поэтому следует с осторожностью назначать препарат Серетид® Эвохалер пациентам с сахарным диабетом.

Применение ритонавира может значительно повысить концентрацию флутиказона пропионата в плазме крови. Поэтому сочетанного применения следует избегать, если только потенциальная польза не превышает риск возникновения системных побочных действий кортикостероидов. Также повышается риск системных побочных эффектов при сочетанном применении флутиказона пропионата с другими сильными СУР 3А Р450 3А4 ингибиторами.

По данным трехлетнего клинического исследования у пациентов с ХОБЛ выявлено увеличение количества сообщений об инфекционных заболеваниях нижних дыхательных путей (главным образом пневмония и бронхит) при применении Серетид® Эвохалер по сравнению с плацебо. В трехлетнем исследовании пациентов с ХОБЛ, больные старшего возраста, пациенты с низким индексом массы тела ($<25 \text{ кг/м}^2$) и пациенты с очень тяжелой болезнью (объем форсированного выдоха $<30 \%$ должного уровня) также имели больший риск возникновения пневмонии, независимо от лечения, которое они получали. Врачи должны быть внимательными относительно возможного развития пневмонии или других инфекций нижних дыхательных путей у

этой категории больных, поскольку клинические симптомы пневмонии и обострения ХОБЛ часто совпадают. Если у пациентов с ХОБЛ возникает пневмония, лечение препаратом Серетид® Эвохалер следует пересмотреть.

Данные клинического исследования безопасности сальметерола (SMART), добавляемого к проводимой терапии бронхиальной астмы, по сравнению с плацебо показали, что частота летальных исходов, обусловленных бронхиальной астмой, была выше в группе сальметерола. Результаты данного исследования показали, что у пациентов афро-американского происхождения риск развития серьезных нежелательных явлений со стороны дыхательной системы / летального исхода выше, чем у других пациентов. Неизвестно, связано ли это с фармакогенетическими или другими факторами. В этом исследовании не изучалось влияние одновременного применения ингаляционных ГКС на риск летального исхода, связанного с бронхиальной астмой.

При исследовании взаимодействия лекарственных препаратов было обнаружено, что одновременное применение системного кетоконазола усиливает действие сальметерола. Это может приводить к удлинению интервала QT и усиленному сердцебиению.

Поэтому одновременного применения с кетоконазолом и другими сильными СУР Р450 3А4 ингибиторами следует избегать, если только польза от приема не будет превышать потенциальное повышение риска системных побочных действий от лечения сальметеролом.

Следует принимать с осторожностью спортсменам, при применении препарата антидопинговые тесты показывают положительный результат.

Как и в случае с другими препаратами для ингаляционного введения, возможно развитие парадоксального бронхоспазма со значительным усилением одышки сразу после введения дозы. Данное состояние должно купироваться немедленно при помощи быстродействующих бронходилататоров короткого действия. Препарат Серетид® Эвохалер должен быть отменен незамедлительно, состояние пациента должно быть оценено, и при необходимости следует назначить альтернативную терапию.

Были выявлены побочные реакции терапии бета-₂ агонистами, такие как ощущения сердцебиения, тремор и головная боль, которые имели преходящий характер и снижались по мере проведения регулярной терапии.

Дети

Под особым риском находятся подростки в возрасте до 16 лет, которые принимают флутиказона пропионат в высоких дозах (обычно >1000 мкг/сут). Возможные системные эффекты включают синдром Кушинга, кушингоидные признаки, угнетение функции надпочечников, задержку роста у детей и подростков, снижение минерализации костей, катаракту и глаукому.

Рекомендуется регулярно контролировать динамику роста детей, получающих ингаляционный кортикостероид в течение длительного времени. Поэтому важно, чтобы состояние пациента пересматривалось регулярно, и доза ингаляционного кортикостероида снижалась до минимально эффективной, что позволяет контролировать симптомы бронхиальной астмы.

Рекомендуется регулярно измерять рост детей, получающих длительное лечение ингаляционными ГКС.

Особые группы пациентов

Нет необходимости снижать дозу препарата Серетид® Эвохалер у пожилых пациентов, а также у пациентов с нарушениями функции почек или печени. В настоящий момент, нет данных о применении препарата Серетид® Эвохалер у детей в возрасте до 4 лет.

Фертильность

Нет достоверных данных о влиянии на фертильность у людей. Тем не менее, опыты, проведенные на животных, не выявили влияния на фертильность после применения препарата Серетид® Эвохалер.

Беременность

После применения препарата Серетид® Эвохалер в период беременности (от 300 до 1000 случаев) не установлено нарушения эмбрионального развития и возникновения пороков у плода, в течение первого триместра беременности. Во время исследований, проводившихся на животных, после введения агониста β 2-адренорецепторов и кортикостероидов отмечали репродуктивную токсичность.

Для лечения беременных назначают низкие эффективные дозы флутиказона пропионата для поддержания адекватного контроля симптомов бронхиальной астмы. Применение препарата во время беременности оправдано лишь в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для плода или ребенка.

Период лактации

Так как при ингаляционном введении препарата Серетид® Эвохалер в рекомендованных дозах его концентрация в плазме чрезвычайно низка, предполагается, что уровень сальметерола и флутиказона в грудном молоке также незначителен, однако клинических подтверждений этим данным не существует. Применение препарата в период лактации оправдано лишь в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для плода или ребенка.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Специальных исследований не проводилось, однако влияние не предполагается.

Передозировка

Не рекомендуется превышать назначенные дозы. Важно принимать минимально эффективную дозу для поддержания контроля над заболеванием.

Симптомы: передозировка сальметерола проявляется симптомами, характерными для чрезмерной стимуляции бета₂-адренорецепторов: тремором, головной болью, тахикардией, повышением систолического давления и гипокалиемией.

Острая передозировка: ингаляции флутиказона пропионата в дозах, превышающих рекомендованную дозировку, может привести к временному подавлению функции надпочечников, что обычно не требует экстренной терапии, так как функция коры надпочечников восстанавливается в течение нескольких дней. Для таких пациентов лечение флутиказоном пропионатом, путем ингаляции, должно быть продолжено в дозе, достаточной для контроля восстановления функции надпочечников при астме в течение нескольких дней, а показатели могут быть проверены путем измерения уровня кортизола в плазме.

При длительном приеме доз препарата, превышающих рекомендованные, возможно значимое подавление функции коры надпочечников. Были получены очень редкие сообщения о развитии острого адреналового криза у детей, получивших дозу флутиказона пропионата 1000 мкг в сутки и выше на протяжении нескольких месяцев или лет. У таких пациентов отмечалась гипогликемия, угнетение сознания и/или судороги.

Острый адреналовый криз может развиваться на фоне следующих состояний: тяжёлая травма, хирургическое вмешательство, инфекции, резкое снижение дозы флутиказона пропионата.

Хроническая передозировка: при хронической передозировке ингаляционного флутиказона пропионата появляется риск развития супрессии функции надпочечников.

Лечение: специфического антидота не существует. Пациенты должны находиться под наблюдением врача с оказанием поддерживающей терапии. В случае передозировки флутиказона пропионата при применении Серетид® Эвохалер терапию можно продолжать препаратом в соответствующих дозах, обеспечивающих контроль симптомов.

Форма выпуска и упаковка

Аэрозоль для ингаляций, дозированный 25/50 мкг, 25/125 мкг, 25/250 мкг.

По 120 доз препарата в алюминиевом баллоне, помещенном в пластиковый распылитель, снабженный дозирующим клапаном и защитным колпачком.

По 1 пластиковому распылителю вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Защищать от переохлаждения и прямых солнечных лучей.

Лечебный эффект препарата может снизиться при охлаждении баллончика.

Встряхните перед применением.

Баллончик находится под давлением.

Нельзя прокалывать, разбивать или бросать в огонь баллончик, даже если он пуст.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Глаксо Веллком Продакшн, Франция

(Zone Industrielle n°2 23, rue Lavoisier, 27000 Evreux, France)

Упаковщик

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

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

Серетид и Эвохалер являются товарными знаками группы компаний «ГлаксоСмитКляйн».

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара), и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Представительство ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд в Казахстане

050059, г. Алматы, ул. Фурманова, 273

Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Номер факса: +7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: kaz.med@gsk.com

Утвержденную инструкцию по медицинскому применению также смотрите на сайте www.dari.kz