МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-009218-300522
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КОМБИТИД СТАРХАЛЕР®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Комбитид Стархалер®

Группировочное наименование: салметерол + флутиказон.

Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированный

СОСТАВ на 1 дозу

Наименование компонента	Количество (мкг)
	25 мкг + 250 мкг
Действующие вещества	
Салметерола ксинафоат микронизированный (в пересчёте на салметерол)*	36,3 (25,0)
Флутиказона пропионат микронизированный*	250,0
Вспомогательные вещества	
Лактозы моногидрат микронизированный (Inhalation 120 MS или Lactohale 300)	823,0
Лактозы моногидрат (Respitose SV001)	8891,0

*фактическое значение рассчитывается исходя из 100 % содержания флутиказона пропионата и салметерола ксинафоата (без пересчёта на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ

Пластмассовое устройство (ингалятор) светло-голубого цвета с синей крышкой, со счетчиком доз. Внутри устройства находится пластиковое кольцо, содержащее 60 ячеек с порошком, запечатанное сверху алюминиевой фольгой, на которую нанесены номера доз. Содержимое ячеек – микронизированный порошок белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Бронходилатирующее средство (бета$_2$-адреномиметик селективный + глюкокортикостероид местный).

Код АТХ: [R03AK06].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Препарат Комбитид Стархалер® – комбинированный препарат, который содержит салметерол и флутиказона пропионат, обладающие разными механизмами действия. Салметерол предотвращает возникновение симптомов бронхоспазма, флутиказона пропионат улучшает легочную функцию и предотвращает обострение заболевания. Препарат Комбитид Стархалер® из-за более удобного режима дозирования может быть альтернативой для пациентов, которые одновременно получают агонист бета$_2$-адренорецепторов и ингаляционный глюкокортикостероид (ГКС) из различных ингаляторов.

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

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

In vitro исследования показали, что салметерол является мощным ингибитором высвобождения в легких человека медиаторов тучных клеток, таких как гистамин, лейкотриены и простагландин D_2, и имеет продолжительный период действия. Салметерол угнетает раннюю и позднюю фазы ответа на ингаляционные аллергены. Ингибирование поздней фазы ответа сохраняется в течение более 30 часов после приёма разовой дозы, в то время, когда бронходилатирующий эффект уже отсутствует. Однократное введение салметерола ослабляет гиперреактивность бронхиального дерева. Это свидетельствует о том, что салметерол помимо бронхорасширяющей активности обладает дополнительным действием, не связанным с расширением бронхов, клиническая значимость которого окончательно не установлена. Этот механизм действия отличается от противовоспалительного эффекта ГКС.

Флутиказона пропионат относится к группе ГКС для местного применения и при ингаляционном введении в рекомендуемых дозах оказывает выраженное противовоспалительное и противоаллергическое действие в лёгких, что приводит к уменьшению клинической симптоматики и снижению частоты обострений бронхиальной астмы. Флутиказона пропионат не вызывает нежелательных реакций, которые наблюдаются при системном приёме глюкокортикостероидов.

При длительном ингаляционном применении флутиказона пропионата суточная секреция гормонов коры надпочечников остается в пределах нормы при использовании в максимальных рекомендуемых дозах. После перевода пациентов, получающих другие ингаляционные ГКС, на приём флутиказона пропионата суточная секреция гормонов коры надпочечников постепенно улучшается, несмотря на предшествующее и текущее периодическое применение пероральных стероидов. Это указывает на восстановление функции надпочечников на фоне ингаляционного применения флутиказона пропионата. При длительном применении флутиказона пропионата резервная функция коры надпочечников также остаётся в пределах нормы, о чем свидетельствует нормальное увеличение выработки кортизола в ответ на соответствующую стимуляцию (необходимо учитывать, что остаточное снижение адреналового резерва, вызванное предшествующей терапией, может сохраняться в течение длительного времени).

Фармакокинетика

Отсутствуют данные, свидетельствующие, что при совместном ингаляционном введении салметерол и флутиказона пропионат влияют на фармакокинетику друг друга, поэтому фармакокинетические характеристики каждого компонента препарата Комбитид Стархалер® можно рассматривать по отдельности.

Исследование, проведённое с участием 15 здоровых добровольцев, которые одновременно получали салметерол (ингаляционное введение 50 мкг два раза в сутки) и ингибитор изофермента CYP3A4 — кетоконазол (пероральный приём 400 мг один раз в сутки) в течение 7 дней, показало значительное повышение концентрации салметерола в плазме крови (увеличение C_{max} в 1,4 раза и AUC в 15 раз). Не отмечалось увеличение накопления салметерола при приёме повторных доз. У 3 субъектов приём препарата был отменён из-за удлинения интервала QTc или учащённого сердцебиения с синусовой тахикардией. У остальных 12 субъектов одновременное применение салметерола и кетоконазола не оказало клинически значимого эффекта на частоту сердечных сокращений, уровень калия в крови или длительность интервала QTc.

Всасывание

Салметерол действует местно в лёгочных тканях, поэтому его содержание в плазме крови не является показателем терапевтических эффектов. Данные о фармакокинетике салметерола весьма ограничены вследствие технических проблем: при ингаляции в терапевтических дозах его максимальная концентрация в плазме крайне низка (около 200 пг/мл и ниже). После регулярных ингаляций салметерола ксинафоата в крови удаётся обнаружить гидроксинафтоевую кислоту, равновесные концентрации которой составляют около 100 нг/мл. Эти концентрации в 1000 раз ниже равновесных концентраций,

наблюдавшихся в исследованиях токсичности. Не наблюдались неблагоприятные воздействия при длительном регулярном применении (в течение более 12 месяцев) у пациентов с обструкцией дыхательных путей.

Флутиказона пропионат: абсолютная биодоступность ингаляционного флутиказона пропионата у здоровых людей варьирует в зависимости от используемого ингалятора, при введении комбинации салметерола и флутиказона пропионата она составляет 5,5 %. У пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) наблюдаются более низкие концентрации флутиказона пропионата в плазме крови. Системная абсорбция происходит преимущественно через лёгкие. Вначале абсорбция более быстрая, но затем её скорость замедляется.

Часть ингаляционной дозы может быть проглочена, но эта часть вносит минимальный вклад в системную абсорбцию вследствие низкой растворимости флутиказона пропионата в воде и ввиду его пресистемного метаболизма; биодоступность из желудочно-кишечного тракта составляет менее 1 %. По мере увеличения ингаляционной дозы наблюдается линейное увеличение концентрации флутиказона пропионата в плазме крови.

Распределение

Отсутствуют данные о распределении салметерола.

Флутиказона пропионат имеет большой объём распределения в равновесном состоянии (около 300 л) и обладает сравнительно высокой степенью связывания с белками плазмы (91 %).

Метаболизм

Результаты исследования *in vitro* показали, что салметерол экстенсивно метаболизируется под действием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 до α-гидроксисалметерола путём алифатического окисления. При исследовании с повторным дозированием салметерола и эритромицина у здоровых добровольцев отсутствовали клинически значимые изменения фармакодинамических эффектов при приёме 500 мг эритромицина 3 раза в сутки. Однако исследование взаимодействия салметерола и кетоконазола показало значительное увеличение концентрации салметерола в плазме крови.

Флутиказона пропионат быстро элиминируется из крови, главным образом в результате метаболизма под действием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 до неактивного карбоксильного метаболита. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении известных ингибиторов CYP3A4 и флутиказона пропионата, поскольку в таких ситуациях возможно повышение содержания последнего в плазме крови.

Выведение

Отсутствуют данные относительно выведения салметерола.

Распределение флутиказона пропионата характеризуется быстрым клиренсом из плазмы (1150 мл/мин) и конечным периодом полувыведения, составляющим примерно 8 часов. Почечный клиренс неизменённого флутиказона пропионата ничтожно мал (< 0,2 %), в виде метаболита с мочой выводится менее 5 % дозы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат предназначен для регулярного лечения бронхиальной астмы, если показана комбинированная терапия бета$_2$-адреномиметиком длительного действия и ингаляционным глюкокортикостероидом:

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

или

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

или

- в качестве стартовой поддерживающей терапии у пациентов с персистирующей бронхиальной астмой при наличии показаний к назначению глюкокортикостероидов для достижения контроля над заболеванием.

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ)

Препарат показан для поддерживающей терапии у пациентов при ХОБЛ со значением объёма форсированного выдоха (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

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- детский возраст до 18 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Как и все другие ингаляционные препараты, содержащие ГКС, препарат Комбитид Стархалер® следует применять с осторожностью у пациентов с острым или латентным туберкулёзом лёгких.

Препарат Комбитид Стархалер® следует назначать с осторожностью при тиреотоксикозе.

Препарат Комбитид Стархалер® следует применять с осторожностью при грибковых, вирусных или бактериальных инфекциях органов дыхания.

Любой ингаляционный ГКС может вызывать системные эффекты, особенно при длительном использовании в высоких дозах. Поэтому препарат следует применять с осторожностью при глаукоме, катаракте, остеопорозе.

Имеются очень редкие сообщения о повышении концентрации глюкозы в крови, поэтому пациентам с сахарным диабетом следует применять препарат Комбитид Стархалер® с осторожностью.

При приёме любых препаратов группы симпатомиметиков, особенно при превышении терапевтических доз, возможно развитие таких нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, как увеличение систолического артериального давления и частоты сердечных сокращений. По этой причине препарат Комбитид Стархалер® следует с осторожностью назначать пациентам, страдающим сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе аритмиями, такими как суправентрикулярная тахикардия и экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий.

Все симпатомиметические препараты в дозировках, превышающих терапевтические, могут вызвать транзиторное снижение концентрации калия в сыворотке крови. Поэтому препарат Комбитид Стархалер® следует с осторожностью назначать пациентам с неконтролируемой гипокалиемией или с предрасположенностью к развитию гипокалиемии.

Препарат Комбитид Стархалер® следует применять с осторожностью у лиц с аллергической реакцией на лактозу и молочный белок в анамнезе, так как остаточные количества белка могут входить в состав лактозы.

При исследовании взаимодействия лекарственных препаратов было обнаружено, что применение кетоконазола в качестве сопутствующей системной терапии повышает концентрацию салметерола в крови. Это может приводить к удлинению интервала QTc. Следует соблюдать осторожность при совместном назначении сильных ингибиторов CYP3A4 (например, кетоконазола) и салметерола.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Фертильность

Отсутствуют данные по влиянию на фертильность у человека. В исследованиях на животных не было выявлено влияния флутиказона пропионата или салметерола ксинафоата на фертильность самцов или самок.

Беременность

Данные о применении препарата у беременных женщин ограничены. Применение во время беременности допустимо только в случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Согласно результатам ретроспективного эпидемиологического исследования, не выявлено повышенного риска возникновения серьёзных врождённых пороков развития (СВПР) после воздействия флутиказона пропионата на протяжении первого триместра беременности по сравнению с другими ингаляционными глюкокортикостероидами.

При проведении исследований репродуктивной токсичности у животных с введением как каждого компонента препарата в отдельности, так и их комбинации, было выявлено влияние на плод избыточных системных концентраций активного бета$_2$-адреномиметика и глюкокортикостероида.

Обширный опыт клинического применения препаратов данного класса свидетельствует, что при использовании препаратов в терапевтических дозах данные эффекты не являются клинически значимыми.

Период грудного вскармливания

Концентрация салметерола и флутиказона пропионата в плазме крови после вдыхания препарата в терапевтических дозах крайне низка, поэтому их концентрация в грудном молоке должна быть такой же низкой. Это подтверждается исследованиями на животных, в молоке которых определялись низкие концентрации препарата.

Соответствующих данных относительно грудного молока женщин нет.

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Комбитид Стархалер® предназначен только для ингаляций.

Пациент должен быть проинформирован о том, что для получения оптимального эффекта препарат следует применять регулярно, даже при отсутствии клинических симптомов бронхиальной астмы и ХОБЛ.

Врач должен регулярно оценивать эффективность лечения пациента.

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

Бронхиальная астма

Препарат Комбитид Стархалер® следует снижать до самой низкой дозы, обеспечивающей эффективный контроль симптомов.

Если приём препарата Комбитид Стархалер® 2 раза в сутки обеспечивает контроль над симптомами, в рамках снижения дозы до минимально эффективной возможно снижение частоты приёма препарата до 1 раза в сутки.

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

Если терапия ингаляционными ГКС не обеспечивает адекватный контроль над заболеванием, то их замена на препарат Комбитид Стархалер® в дозе, терапевтически эквивалентной дозе вводимых ГКС, может улучшить контроль течения бронхиальной астмы. У пациентов, у которых можно контролировать течение бронхиальной астмы исключительно с помощью ингаляционных ГКС, их замена на препарат Комбитид Стархалер® может позволить снизить дозу ГКС, необходимую для контроля течения бронхиальной астмы.

Рекомендуемые дозы

одна ингаляция (25 мкг салметерола и 250 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки.

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ)

Максимальная рекомендуемая доза составляет 1 ингаляция (25 мкг салметерола и 250 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени снижение дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек снижение дозы не требуется.

Пациенты пожилого возраста

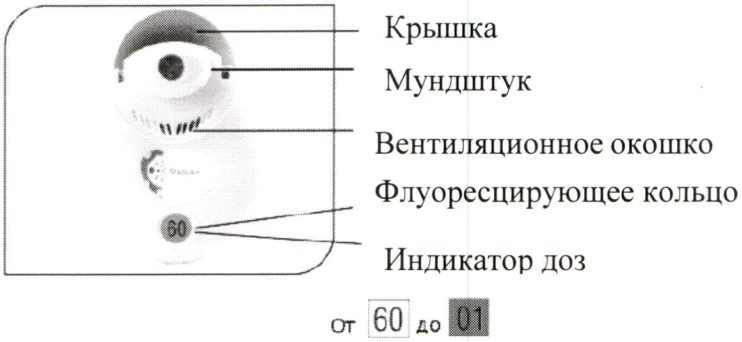
У пациентов пожилого возраста снижение дозы не требуется.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИНГАЛЯТОРА

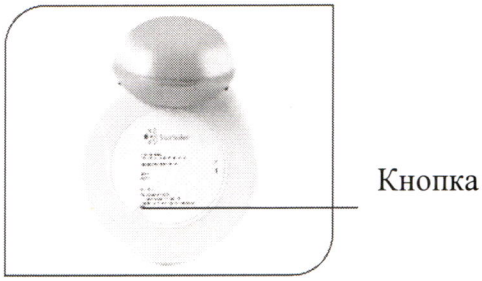
Комбитид Стархалер® содержит 60 доз препарата. Каждая доза точно измерена и защищена гигиенически. Поддержание уровня дозы или дополнительное ее заполнение не требуется.

Ингалятор имеет индикатор, который после проведенной ингаляции показывает число оставшихся доз. Числа идут в убывающем порядке от 60 до 0. Дозы от 10 до 02 будут показаны на жёлтом фоне, последняя доза 01 имеет красный фон, предупреждая о том, что в ингаляторе осталось только 1 доза. Также ингалятор имеет специальное приспособление для пожилых и слабовидящих пациентов: кнопку, расположенную на задней части ингалятора и выступающую, когда в ингаляторе остается несколько доз.

После использования последней дозы ингалятор блокируется и не пригоден для дальнейшего использования.



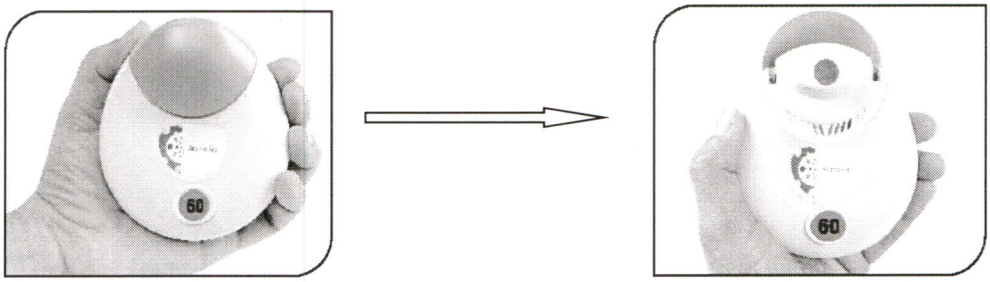
Вид ингалятора спереди



Вид ингалятора сзади

Шаг 1. Открытие

Держите закрытый ингалятор в одной руке, другой поднимите крышку вверх и от себя до упора, пока не будет виден весь мундштук. Устройство готово к использованию. Открывая крышку не надо прилагать чрезмерные усилия. После полного открытия крышки не закрывайте ее до тех пор, пока не будет произведен вдох.



Шаг 2. Вдох

1. Держите ингалятор на некотором расстоянии ото рта и сделайте глубокий выдох без усилий. Помните: *никогда нельзя делать выдох в ингалятор.*

2. Поднесите ингалятор ко рту, плотно обхватите мундштук губами, расположите ингалятор так, чтобы не закрывать вентиляционные отверстия подбородком или пальцами.

3. Сделайте равномерный и глубокий вдох через рот (не через нос) и продолжайте вдыхать насколько сможете (во время вдоха будет слышен непрерывный свистящий звук вместе с громким щелчком). Щелчок указывает на то, что Вы вдохнули достаточно сильно для работы ингалятора. Если Вы не слышите щелчок или непрерывный свистящий звук после щелчка, значит, Вы вдохнули недостаточно сильно и глубоко или неправильно держали устройство. В этом случае повторите шаг 2, не закрывая крышку.

4. Выньте ингалятор изо рта. Задержите дыхание приблизительно на 10 секунд или дольше, насколько сможете.

5. Сделайте медленный выдох.

Если после нескольких попыток у Вас не получается правильно использовать ингалятор, пожалуйста, проконсультируйтесь с врачом.

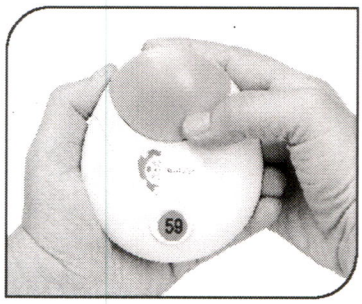
ВЫДОХ **ВДОХ** **ЗАДЕРЖКА ДЫХАНИЯ**



Шаг 3.

Чтобы закрыть ингалятор, поверните крышку обратно на себя, а затем вниз, в исходное положение. Количество доз должно измениться и показать количество оставшихся доз на дисплее.

В случае проведения Шага 1 и Шага 3 и пропуска Шага 2 доза лекарственного препарата не теряется и количество доз на счетчике доз не меняется.



Шаг 4.

Лекарственный препарат представляет собой тонкодисперсный порошок, некоторые пациенты могут чувствовать запах и вкус порошка после ингаляции. Поэтому после применения ингалятора прополощите рот водой и затем выплюньте ее.

Помните, необходимо хранить ингалятор сухим, нельзя использовать воду или другие жидкости для очистки мундштука. Храните ингалятор закрытым, когда не используете. Не превышайте назначенной дозы. Держите ингалятор в недоступном для детей месте.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Все нежелательные реакции, представленные ниже, характерны для действующих веществ препарата – салметерола и флутиказона пропионата в отдельности. Профиль нежелательных реакций препарата не отличается от профиля нежелательных реакций его действующих веществ.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100 и < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1 000 и < 1/100), *редко* (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), *очень редко* (< 1/10 000, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании данных клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Данные клинических исследований

Частота встречаемости нежелательных реакций

Инфекционные и паразитарные заболевания	
Часто:	кандидоз ротовой полости и глотки, пневмония (у пациентов с ХОБЛ).
Редко:	кандидоз пищевода.
Нарушения со стороны иммунной системы	
Реакция гиперчувствительности	
Нечасто:	кожные реакции гиперчувствительности, одышка.
Редко:	анафилактические реакции.
Нарушения со стороны эндокринной системы	
Возможные системные эффекты (см. радел «Особые указания»)	
Нарушения со стороны органа зрения	
Нечасто:	катаракта.
Редко:	глаукома.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Нечасто:	гипергликемия.
Очень редко:	гипокалиемия.
Нарушения психики	
Нечасто:	тревожность, нарушения сна.
Редко:	изменения в поведении, в том числе гиперактивность и раздражительность.
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто:	головная боль (см. раздел «Особые указания»).

Нечасто:	тремор (см. раздел «Особые указания»).
Нарушения со стороны сердца	
Нечасто:	учащённое сердцебиение (см. разделы «С осторожностью» и «Особые указания»), тахикардия, фибрилляция предсердий.
Редко:	аритмия, включая желудочковую экстрасистолию, наджелудочковую тахикардию и экстрасистолию.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Часто:	охриплость голоса и / или дисфония.
Нечасто:	раздражение глотки.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Нечасто:	кровоподтеки.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Часто:	мышечные спазмы, артралгия.

Данные пострегистрационного наблюдения

Частота встречаемости нежелательных реакций

Нарушения со стороны иммунной системы	
Реакция гиперчувствительности	
Редко:	ангионевротический отёк (главным образом, отёк лица и ротоглотки), бронхоспазм.
Нарушения со стороны эндокринной системы	
Возможные системные эффекты (см. раздел «Особые указания»)	
Редко:	синдром Кушинга, кушингоидные симптомы, угнетение функции надпочечников, снижение минеральной плотности костной ткани.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Редко:	парадоксальный бронхоспазм (см. раздел «Особые указания»).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Не рекомендуется применять препарат в дозах, превышающих указанные в разделе «Способ применения и дозы». Очень важно регулярно пересматривать режим дозирования у пациента и снижать дозу до самой низкой из рекомендованных доз, обеспечивающей эффективный контроль симптомов («Способ применения и дозы»).

Симптомы

Ожидаемые симптомы и признаки передозировки салметерола типичны для чрезмерной бета$_2$-адренергической стимуляции и включают тремор, головную боль, тахикардию, повышение систолического артериального давления и гипокалиемию.

Острая передозировка флутиказона пропионатом при ингаляционном введении может спровоцировать временное подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Обычно это не требует принятия каких-то экстренных мер, поскольку нормальная функция надпочечников восстанавливается в течение нескольких дней.

При приёме препарата в дозе выше рекомендованных в течение длительного периода времени возможно значительное подавление функции коры надпочечников. Острый адреналовый криз проявляется гипогликемией, сопровождающейся спутанным сознанием и/или судорогами. К ситуациям, которые могут служить пусковым фактором острого адреналового криза, относятся травма, хирургическое вмешательство, инфекция или быстрое снижение дозы входящего в состав препарата Комбитид Стархалер® флутиказона пропионата.

Лечение

Отсутствует специфическое лечение передозировки салметерола и флутиказона пропионата. В случае передозировки следует проводить поддерживающую терапию и наблюдать за состоянием пациента. При хронической передозировке рекомендуется проводить контроль резервной функции коры надпочечников.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

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

В обычных ситуациях ингаляции флутиказона пропионата сопровождаются низкими концентрациями в плазме крови вследствие интенсивного метаболизма при «первом» прохождении и высокого системного клиренса под влиянием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 в кишечнике и печени. В связи с этим клинически значимые взаимодействия с участием флутиказона пропионата маловероятны.

Исследование лекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев показало, что ритонавир – высокоактивный ингибитор изофермента CYP3A4 – может вызывать резкое повышение концентрации флутиказона пропионата в плазме, вследствие чего существенно снижаются концентрации сывороточного кортизола.

В период пострегистрационных наблюдений были получены сообщения о клинически значимых лекарственных взаимодействиях препарата у пациентов, которые одновременно получали флутиказона пропионат (интраназально или ингаляционно) и ритонавир. Эти взаимодействия вызывали системные побочные эффекты, свойственные ГКС, такие 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 не превышает риск системных побочных эффектов ГКС.

Исследования показали, что другие ингибиторы изофермента CYP3A4 вызывают ничтожно малое (эритромицин) и незначительное (кетоконазол) повышение содержания флутиказона пропионата в плазме крови, при котором практически не снижаются концентрации сывороточного кортизола. Несмотря на это, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении флутиказона пропионата и сильных ингибиторов CYP3A4 (например, кетоконазола), поскольку при таких комбинациях не исключается вероятность повышения концентрации флутиказона пропионата в плазме, что может потенциально увеличить системные эффекты флутиказона пропионата.

При исследовании взаимодействия лекарственных препаратов было обнаружено, что применение в качестве сопутствующей системной терапии кетоконазола значительно повышает концентрацию салметерола в плазме крови (увеличение C_{max} в 1,4 раза и AUC в 15 раз). Это может приводить к удлинению интервала QTc. Следует соблюдать осторожность при совместном назначении сильных ингибиторов CYP3A4 (например, кетоконазола) и салметерола.

Производные ксантина, ГКС и диуретики повышают риск развития гипокалиемии (особенно у пациентов с обострением бронхиальной астмы, при гипоксии). Ингибиторы моноаминооксидазы и трициклические антидепрессанты увеличивают риск развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

Препарат Комбитид Стархалер® совместим с кромоглициевой кислотой.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Комбитид Стархалер® не предназначен для облегчения 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.

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

Внезапное и усиливающееся ухудшение контроля бронхиальной астмы представляет потенциальную угрозу жизни, и в таких ситуациях пациент также должен обратиться к врачу. Врач должен рассмотреть возможность назначения более высокой дозы ГКС. Если используемая доза препарата Комбитид Стархалер® не обеспечивает адекватный контроль заболевания, пациент также должен обратиться к врачу.

Пациентам с бронхиальной астмой нельзя резко прекращать лечение препаратом Комбитид Стархалер® из-за опасности развития обострения, дозу препарата следует снижать постепенно под контролем врача. У пациентов с ХОБЛ отмена препарата может сопровождаться симптомами декомпенсации и требует наблюдения врача.

В клинических исследованиях получены данные об увеличении частоты пневмонии у пациентов с ХОБЛ, получающих комбинацию салметерола с флутиказона пропионатом. Врачам следует помнить о возможности развития пневмонии при ХОБЛ, поскольку клинические проявления пневмонии и обострения ХОБЛ часто схожи.

Любой ингаляционный ГКС может вызывать системные реакции, особенно при длительном использовании в высоких дозах; однако вероятность возникновения таких симптомов намного ниже, чем при лечении пероральными ГКС. Возможные системные реакции включают синдром Иценко-Кушинга, кушингоидные черты, подавление функции надпочечников, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракту, глаукому, центральную серозную хориоретинопатию, психомоторную гиперактивность, расстройство сна, беспокойство, депрессию или агрессию. Поэтому при лечении бронхиальной астмы важно снижать дозу до самой низкой дозы, обеспечивающей эффективный контроль симптомов.

В экстренных и плановых ситуациях, способных вызвать стресс, всегда необходимо помнить о возможности подавления функции надпочечников и быть готовым к применению ГКС.

При проведении реанимационных мероприятий или хирургических вмешательств требуется определение степени надпочечниковой недостаточности.

Ввиду возможности подавления функции надпочечников, пациентов, переведённых с пероральных ГКС на ингаляционную терапию флутиказона пропионатом, следует лечить с особой осторожностью и регулярно контролировать у них функцию коры надпочечников.

При переводе пациентов с приёма системных ГКС на ингаляционную терапию могут проявляться аллергические реакции (например, аллергический ринит, экзема), которые раньше подавлялись системными ГКС. В подобных ситуациях рекомендуется проводить симптоматическое лечение антигистаминными препаратами и/или препаратами местного действия, в т.ч. ГКС для местного применения.

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

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

В пострегистрационный период были получены сообщения о клинически значимом лекарственном взаимодействии между флутиказона пропионатом и ритонавиром, приводящем к системным эффектам ГКС, включая синдром Иценко-Кушинга и подавление функции надпочечников. Поэтому следует избегать совместного применения флутиказона пропионата и ритонавира, за исключением случаев, когда потенциальная польза для пациента превышает риск, связанный с системными эффектами ГКС.

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

Имеются сообщения о побочных реакциях, связанных с фармакологическим действием бета$_2$-антагонистов, таких как тремор, учащенное сердцебиение и головная боль. Однако данные реакции носят кратковременный характер, и их выраженность уменьшается при регулярной терапии.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

В клинических исследованиях не получено данных о влиянии препарата на способность управления транспортными средствами и другими механизмами, однако следует учитывать побочные действия, которые может вызвать препарат.

ФОРМА ВЫПУСКА

Порошок для ингаляций дозированный, 25 мкг + 250 мкг.

Пластмассовое устройство (ингалятор) светло-голубого цвета с синей крышкой, со счётчиком доз. Внутри устройства находится пластиковое кольцо, содержащее 60 ячеек с порошком, запечатанное сверху алюминиевой фольгой, на которую нанесены номера доз. Ингалятор помещён в пакет из алюминия.

Один пакет вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

После вскрытия пакета из алюминия использовать в течение 60 дней.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ВЛАДЕЛЬЦА РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.,

Сан Хауз, Плот № 201 Б/1, Вестерн Экспресс Хайвэй, Горегаон (Ист), Мумбаи – 400063, Махараштра, Индия.

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.,

Sun House, Plot No. 201 B/1, Western Express Highway, Goregaon (East), Mumbai – 400063, Maharashtra, India.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.,

Халол Барода Хайвэй, Халол-389 350, Дист. Панчмахал, Гуджарат, Индия.

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.,

Halol Baroda Highway, Halol-389 350, Dist. Panchmahal, Gujarat, India.

Организация, принимающая претензии потребителей:

Представительство компании Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.

Россия, 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 27, стр. 8, офисы 29, 30.

Тел.: +7 (495) 771-74-27.

Руководитель отдела регистрации ЛС Сулейманов Р. Р.