ЛП-№(002854)-(РГ-RU) от 21.05.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.07.2023 № 13685
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Серетид, 25 мкг + 50 мкг/доза, аэрозоль для ингаляций дозированный.

Серетид, 25 мкг + 125 мкг/доза, аэрозоль для ингаляций дозированный.

Серетид, 25 мкг + 250 мкг/доза, аэрозоль для ингаляций дозированный.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: салметерол, флутиказон.

Серетид, 25 мкг + 50 мкг/доза, аэрозоль для ингаляций дозированный

Каждая доза содержит 25 мкг салметерола (в виде салметерола ксинафоата микронизированного 36,3 мкг) и 50,0 мкг флутиказона пропионата микронизированного.

Серетид, 25 мкг + 125 мкг/доза, аэрозоль для ингаляций дозированный

Каждая доза содержит 25 мкг салметерола (в виде салметерола ксинафоата микронизированного 36,3 мкг) и 125,0 мкг флутиказона пропионата микронизированного.

Серетид, 25 мкг + 250 мкг/доза, аэрозоль для ингаляций дозированный

Каждая доза содержит 25 мкг салметерола (в виде салметерола ксинафоата микронизированного 36,3 мкг) и 250,0 мкг флутиказона пропионата микронизированного.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Аэрозоль для ингаляций дозированный.

Мундштук и металлический ингалятор с вогнутым дном, герметично закрытый дозирующим клапаном. Поверхность ингалятора и клапана не должна иметь видимых дефектов. Содержимое ингалятора представляет собой суспензию от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Серетид показан к применению у взрослых и детей с 4 лет при бронхиальной астме и у взрослых с 18 лет при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Препарат Серетид 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.07.2023 № 13685
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

– пациентам с адекватным контролем заболевания на фоне терапии ингаляционным глюкокортикостероидом 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.

Препарат Серетид предназначен для поддерживающей терапии у пациентов при ХОБЛ со значением объема 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Бронхиальная астма

Дозу препарата Серетид следует снижать до самой низкой дозы, обеспечивающей эффективный контроль симптомов.

Если прием препарата Серетид 2 раза в сутки обеспечивает контроль над симптомами, в рамках снижения дозы до минимально эффективной возможно снижение частоты приема препарата до 1 раза в сутки.

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

Если терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (ГКС) не обеспечивает адекватный контроль над заболеванием, то их замена на препарат Серетид 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 Серетид может позволить снизить дозу ГКС, необходимую для контроля течения бронхиальной астмы.

Рекомендуемые дозы

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

или

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

или

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.07.2023 № 13685
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Нет необходимости снижать дозу препарата Серетид у пожилых пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

Нет необходимости снижать дозу препарата Серетид у пациентов с нарушениями функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Нет необходимости снижать дозу препарата Серетид у пациентов с нарушениями функции печени.

Дети

Бронхиальная астма

Дети 12 лет и старше

Режим дозирования для детей от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Дети от 4 до 12 лет

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

Дети до 4 лет

Безопасность и эффективность препарата Серетид у детей в возрасте до 4 лет не установлены.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

По показанию ХОБЛ препарат Серетид у детей не применяется.

Способ применения

Препарат Серетид 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.

Инструкция по применению ингалятора приведена в разделе 6.6.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.07.2023 № 13685
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Детский возраст до 4-х лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Как и все другие ингаляционные препараты, содержащие ГКС, препарат Серетид следует применять с осторожностью у пациентов с острым или латентным туберкулезом легких.

Препарат Серетид следует назначать с осторожностью при тиреотоксикозе.

Препарат Серетид 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 Серетид с осторожностью.

При приеме 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 Серетид 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 Серетид следует с осторожностью назначать пациентам с неконтролируемой гипокалиемией или с предрасположенностью к развитию гипокалиемии.

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.

Особые указания

Препарат Серетид 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.07.2023 № 13685
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 Серетид не обеспечивает адекватный контроль заболевания, пациент также должен обратиться к врачу.

Пациентам с бронхиальной астмой нельзя резко прекращать лечение препаратом Серетид 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 препарат Серетид. 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, задержку роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракту, глаукому, центральную серозную хориоретинопатию, психомоторную гиперактивность, расстройство сна, беспокойство, депрессию или агрессию (особенно у детей). Поэтому при терапии 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, переведенных с пероральных ГКС на ингаляционную терапию флутиказона пропионатом, следует лечить с особой осторожностью и регулярно контролировать у них функцию коры надпочечников.

После начала терапии ингаляционным флутиказона пропионатом системные ГКС следует отменять постепенно, и такие пациенты должны иметь при себе специальную предупредительную карточку пациента, содержащую указание о возможной потребности в дополнительном применении 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 анамнезе.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.07.2023 № 13685
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

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

Необходимо хранить баллончик с плотно закрытой и защелкнутой крышкой мундштука.

Баллончик находится под давлением. Запрещено подвергать воздействию температуры выше 50 °С. Баллончик нельзя разбирать, прокалывать и бросать в огонь, даже если он кажется пустым.

Дети

Рекомендуется регулярно измерять рост детей, которые получают длительную терапию ингаляционными ГКС.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 его в плазме вследствие интенсивного метаболизма при «первом» прохождении и высокого системного клиренса под влиянием изофермента CYP3A4 системы цитохрома Р450 в кишечнике и печени. Благодаря этому 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.07.2023 № 13685
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

Исследования показали, что другие ингибиторы изофермента CYP3A4 вызывают ничтожно малое (эритромицин) и незначительное (кетоконазол) повышение содержания флутиказона пропионата в плазме, 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 Серетид совместим с кромоглициевой кислотой.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 серьезных врожденных пороков развития (СВПР) после воздействия флутиказона пропионата на протяжении первого триместра беременности по сравнению с другими ингаляционными кортикостероидами.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.07.2023 № 13685
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Лактация

Концентрация салметерола и флутиказона пропионата в плазме 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.

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Резюме нежелательных реакций

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 Серетид и пострегистрационного наблюдения.

Инфекции и инвазии

Часто: кандидоз ротовой полости и глотки, пневмония (у пациентов с ХОБЛ).

Редко: кандидоз пищевода.

Нарушения со стороны иммунной системы

Реакции гиперчувствительности:

Нечасто: кожные реакции гиперчувствительности, одышка.

Редко: анафилактические реакции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.07.2023 № 13685
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Эндокринные нарушения

Возможные системные эффекты включают (см. раздел «4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении»):

Нечасто: катаракта.

Редко: глаукома.

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто: гипергликемия.

Очень редко: гипокалиемия.

Психические нарушения

Нечасто: тревожность, нарушения сна.

Редко: изменения в поведении, в том числе гиперактивность и раздражительность (особенно у детей).

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль (см. раздел «4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Нечасто: тремор (см. раздел «4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: учащенное сердцебиение (см. раздел «4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении»), 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 мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: мышечные спазмы, артралгия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.07.2023 № 13685
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Данные пострегистрационного наблюдения

Нарушения со стороны иммунной системы

Реакции гиперчувствительности:

Редко: ангионевротический отек (главным образом, отек лица и ротоглотки), бронхоспазм.

Эндокринные нарушения

Возможные системные эффекты включают (см. раздел «4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении»):

Редко: синдром Кушинга, кушингоидные симптомы, угнетение функции надпочечников, задержка роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костной ткани.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко: парадоксальный бронхоспазм (см. раздел «4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Тел.: +7 800 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан
РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, д. 13
Тел.: +7 7172 235 135
Электронная почта: farm@dari.kz
Сайт: www.ndda.kz

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.07.2023 № 13685
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Тел.: +375 17-242-00-29
Факс: +375 17-242-00-29
Электронная почта: rcpl@rceth.by
Сайт: www.rceth.by

4.9. Передозировка

Не рекомендуется назначение препарата в дозах, превышающих указанные в разделе «4.2. Режим дозирования и способ применения». Очень важно регулярно пересматривать режим дозирования препарата и снижать дозу до самой низкой из рекомендованных доз, обеспечивающей эффективный контроль над заболеванием («4.2. Режим дозирования и способ применения»).

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 пропионата 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 приеме препарата в дозах выше рекомендованных в течение длительного периода времени возможно значительное подавление функции коры надпочечников. Описаны редкие случаи острого адреналового криза, которые возникали преимущественно у детей, получавших дозы препарата выше рекомендованных в течение долгого времени (несколько месяцев или лет). Острый адреналовый криз проявляется гипогликемией, сопровождающейся спутанностью сознания и/или судорогами. К ситуациям, которые могут служить пусковыми факторами острого адреналового криза, относятся травма, хирургическое вмешательство, инфекция или любое быстрое снижение дозы вдыхаемого флутиказона пропионата, входящего в состав препарата Серетид.

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей; адренергические средства в комбинации с глюкокортикоидами или другими средствами, кроме антихолинергических средств.

Код АТХ: R03AK06.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.07.2023 № 13685
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Механизм действия

Препарат Серетид — 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 Серетид из-за более удобного режима дозирования может быть альтернативой для пациентов, которые одновременно получают агонист бета$_2$-адренорецепторов и ингаляционный глюкокортикостероид из разных ингаляторов.

Салметерол

Салметерол — это селективный длительнодействующий (до 12 ч) 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 ч), чем агонисты бета$_2$-адренорецепторов короткого действия.

Флутиказон

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

Фармакодинамические эффекты

Салметерол

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 ч после приема 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.

Флутиказон

При длительном ингаляционном применении флутиказона пропионата суточная секреция гормонов коры надпочечников остается в пределах нормы как у взрослых, так и у детей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.07.2023 № 13685
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

даже при использовании в максимальных рекомендуемых дозах. После перевода пациентов, получающих другие ингаляционные ГКС, на прием флутиказона пропионата суточная секреция гормонов коры надпочечников постепенно улучшается, несмотря на предшествующее и текущее периодическое использование пероральных стероидов. 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, 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).

Клиническая эффективность и безопасность

В многоцентровом исследовании, проводимом в США, по изучению применения салметерола при бронхиальной астме (SMART) в течение 28 недель оценивали безопасность салметерола, добавляемого к обычной терапии у взрослых и подростков в сравнении с плацебо. Несмотря на отсутствие существенных различий в основной конечной точке комбинированного числа летальных исходов, вызванных явлениями со стороны дыхательной системы, и явлений со стороны дыхательной системы, представляющих угрозу жизни, в исследовании было показано существенное увеличение количества связанных с бронхиальной астмой летальных исходов среди пациентов, получавших салметерол (13 летальных исходов среди 13 176 пациентов, получавших салметерол, по сравнению с 3 летальными исходами среди 13 179 пациентов, получавших плацебо). В исследовании не оценивалось влияние одновременного применения ингаляционного ГКС. Исходно только 47 % пациентов сообщали о применении ингаляционных ГКС.

Для оценки безопасности и эффективности комбинации салметерола с флутиказона пропионатом и монотерапии флутиказона пропионатом у пациентов с бронхиальной астмой были проведены два многоцентровых 26-недельных исследования. Одно из них было проведено с участием взрослых и подростков (исследование AUSTRI), а другое — с участием детей в возрасте 4–11 лет (исследование VESTRI). В оба исследования включались пациенты с персистирующей бронхиальной астмой средней или тяжелой степени тяжести с наличием в анамнезе госпитализаций или обострений, связанных с бронхиальной астмой в течение последнего года. Первичная конечная цель каждого исследования заключалась в том, чтобы определить, обладает ли добавление бета$_2$-агониста адренорецепторов длительного действия к терапии ингаляционным ГКС (комбинация салметерола и флутиказона пропионата) не меньшей эффективностью по сравнению с монотерапией ингаляционным ГКС (флутиказона пропионат) в отношении риска развития серьезных нежелательных явлений, связанных с бронхиальной астмой (вызванные бронхиальной астмой госпитализация, эндотрахеальная интубация и летальный исход). Вторичной целью данных исследований являлась оценка эффективности в отношении наличия превосходства комбинации бета$_2$-агониста адренорецепторов длительного действия и ингаляционного ГКС (комбинация салметерола и флутиказона пропионата) над монотерапией ингаляционным ГКС (флутиказона пропионат) по влиянию на развитие тяжелого обострения бронхиальной астмы (определенного как ухудшение течения бронхиальной астмы, требующее применения системных ГКС в течение как минимум 3

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.07.2023 № 13685
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

дней или госпитализации, либо посещения отделения неотложной помощи по причине бронхиальной астмы, требующей применения системных ГКС).

В общей сложности, 11 679 и 6 208 пациентов были отобраны и получали лечение в исследованиях AUSTRI и VESTRI соответственно. В отношении основной конечной точки безопасности не меньшая эффективность была достигнута в обоих исследованиях. В исследовании AUSTRI 5 834 пациента получали лечение комбинацией салметерола и флутиказона пропионата и 5 845 — монотерапию флутиказона пропионатом. В отношении первичной конечной цели: за время терапии серьезные нежелательные явления, связанные с бронхиальной астмой, были зарегистрированы у 67 пациентов (у 34 пациентов в группе комбинированной терапии и у 33 пациентов в группе монотерапии). Соотношение рисков составило 1,029 (95 % ДИ 0,638–1,662). В течение исследования не выявили ни одного летального исхода, связанного с бронхиальной астмой, и отмечалось только 2 случая эндотрахеальной интубации — оба в группе монотерапии ингаляционными ГКС. Не меньшая эффективность терапии комбинацией салметерола и флутиказона пропионата по сравнению с монотерапией флутиказона пропионатом была установлена, если 95 % ДИ был меньше, чем 2,0. В исследовании VESTRI 3 107 пациентов получали лечение комбинацией салметерола и флутиказона пропионата и 3 101 — монотерапию флутиказона пропионатом. Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 27 детей в группе комбинированной терапии и у 21 ребенка — в группе монотерапии ингаляционным ГКС. Соотношение рисков составило 1,285 (95 % ДИ 0,726–2,272). В обеих группах не наблюдали ни одного летального исхода или случая эндотрахеальной интубации. Не меньшая эффективность терапии комбинацией салметерола и флутиказона пропионата по сравнению с монотерапией флутиказона пропионатом была установлена, если 95 % ДИ был меньше, чем 2,657.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Исследование, проведенное с участием 15 здоровых добровольцев, которые одновременно получали салметерол (ингаляционное введение 50 мкг два раза в сутки) и ингибитор изофермента CYP3A4 — кетоконазол (пероральный прием 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 приеме повторных доз. У 3 субъектов прием препарата был отменен из-за удлинения интервала QTc или учащенного 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.07.2023 № 13685
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Абсорбция

Салметерол

Салметерол действует местно в легочных 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 удается 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.

Флутиказон

Флутиказона пропионат: абсолютная биодоступность ингаляционного флутиказона пропионата у здоровых людей варьирует в зависимости от используемого ингалятора, при введении комбинации салметерола и флутиказона пропионата с помощью дозированного аэрозоля для ингаляций она составляет 5,3 %. У пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) наблюдаются более низкие концентрации флутиказона пропионата в плазме крови. Системная абсорбция происходит преимущественно через легкие. Вначале абсорбция более быстрая, но затем ее 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

Салметерол

Отсутствуют данные о распределении салметерола.

Флутиказон

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

Биотрансформация

Салметерол

Результаты исследования *in vitro* показали, что салметерол экстенсивно метаболизируется под действием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 до α-гидроксисалметерола путем алифатического окисления. При исследовании с повторным дозированием салметерола и эритромицина у здоровых добровольцев отсутствовали клинически

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.07.2023 № 13685
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

значимые изменения фармакодинамических эффектов при приеме 500 мг эритромицина 3 раза в сутки. Однако исследование взаимодействия салметерола и кетоконазола показало значительное увеличение концентрации салметерола в плазме крови.

Флутиказон

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.

Элиминация

Салметерол

Отсутствуют данные относительно выведения салметерола.

Флутиказон

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

1,1,1,2-тетрафторэтан

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С, не замораживать, не подвергать воздействию прямых солнечных лучей.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 120 доз в алюминиевый ингалятор, оснащенный пластмассовым мундштуком и защитным колпачком. Ингалятор и мундштук в собранном виде вместе с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

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

Особые требования отсутствуют.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.07.2023 № 13685
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Инструкция по применению ингалятора

Проверка ингалятора

Перед первым использованием ингалятора, или в случае, если ингалятор не использовался неделю или более, удаляют колпачок с мундштука, слегка сдавив колпачок с боков, держат ингалятор между большим и остальными пальцами одной руки, таким образом, чтобы большой палец находился на основании под мундштуком, хорошо встряхивают ингалятор и выпускают две струи в воздух, чтобы убедиться, что ингалятор работает.

Использование ингалятора

1. Снять колпачок с мундштука, слегка сдавив колпачок с боков.
2. Осмотреть ингалятор снаружи и изнутри, включая мундштук, на предмет обнаружения посторонних предметов.
3. Хорошо встряхнуть ингалятор, чтобы убедиться, что любые посторонние предметы удалены, и что содержимое ингалятора равномерно перемешано.
4. Взять ингалятор между большим пальцем и остальными пальцами одной руки в вертикальном положении дном вверх, при этом большой палец должен располагаться на основании под мундштуком.
5. Выдохнуть настолько глубоко, насколько возможно, затем поместить мундштук в рот между зубами, сомкнув губы вокруг него, но не прикусывая мундштук.
6. Сразу же после начала вдоха через рот, нажать на верхушку ингалятора, чтобы осуществить распыление препарата Серетид, при этом продолжать глубоко и медленно вдыхать.
7. Задерживая дыхание, вынуть ингалятор изо рта и убрать палец с верхушки ингалятора. Продолжать задерживать дыхание настолько долго, насколько это возможно.
8. Для осуществления второго распыления следует удерживать ингалятор вертикально и примерно через 30 секунд повторить пункты 3–7.
9. После применения ингалятора необходимо прополоскать рот водой и затем выплюнуть ее.
10. Немедленно закрыть колпачок мундштука путем нажатия и защелкивания в нужном положении. Если защелкивания не происходит, поверните колпачок мундштука и попробуйте закрыть мундштук еще раз. Не нажимайте на колпачок с усилием.

Препарат также может применяться через спейсер.

Внимание!

Выполняя пункты 5, 6 и 7, нельзя торопиться.

Следует начинать вдох как можно медленнее, непосредственно перед нажатием на клапан ингалятора.

Первые несколько раз рекомендуется попрактиковаться перед зеркалом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.07.2023 № 13685
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Если Вы видите «туман», выходящий из верхней части ингалятора или из уголков рта, то Вам следует начать все заново, начиная с пункта 2.

Если врач дал Вам другие инструкции по использованию ингалятора, то строго соблюдайте их. Свяжитесь с врачом, если у Вас возникнут трудности с использованием ингалятора.

Дети

Маленьким детям может потребоваться помощь при использовании ингалятора, и им должны помогать взрослые. Дождитесь, когда ребенок сделает выдох, и приведите ингалятор в действие в момент начала вдоха. Упражняйтесь в использовании ингалятора вместе с ребенком. Дети более старшего возраста и взрослые со слабыми руками должны держать ингалятор двумя руками. При этом оба указательных пальца должны располагаться на верхней части ингалятора, а оба больших пальца — на основании ниже мундштука.

Очистка ингалятора

Ингалятор необходимо чистить не реже одного раза в неделю.

1. Удалите защитный колпачок с мундштука.
2. Не вынимайте металлический баллончик из пластикового кожуха.
3. Сухой тканью или ватным тампоном протрите мундштук и пластиковый кожух изнутри и снаружи.
4. Закройте мундштук защитным колпачком.

Не погружайте металлический баллончик в воду.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»
Адрес: 125167, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1
Тел.: +7 495 777-89-00
Факс: +7 495 777-89-01

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»
Адрес: 125167, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1
Тел.: +7 495 777-89-00
Факс: +7 495 777-89-01
Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: oax81701@gsk.com
Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: ru.safety@gsk.com

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.07.2023 № 13685
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Республика Казахстан
ТОО «Registrarius»
Адрес: г. Алматы, Бостандыкский район, улица Байзакова 280, коворкинг центр Smart Point-2, офис 29
Тел.: +7 727 313-12-07, +7 771 888-77-11
Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: QDNP.Complaints@gsk.com
Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: safety_kz@smart-pharma.group

Республика Беларусь
АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Российская Федерация
Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: QDNP.Complaints@gsk.com
Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: by.safety@gsk.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002854)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 24 июля 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Серетид доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org.