

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

Серетид™ Діскус™ (Seretide™ Diskus™)

Склад:

діючі речовини: сальметеролу ксинафоат, флютиказону пропіонат;

1 доза препарату містить 50 мкг сальметеролу (у формі сальметеролу ксинафоату) мікронізованого та 100 мкг флютиказону пропіонату (мікронізованого) або 50 мкг сальметеролу (у формі сальметеролу ксинафоату) мікронізованого та 250 мкг флютиказону пропіонату (мікронізованого), або 50 мкг сальметеролу (у формі сальметеролу ксинафоату) мікронізованого та 500 мкг флютиказону пропіонату (мікронізованого);

допоміжна речовина: лактоза, моногідрат.

Лікарська форма. Порошок для інгаляцій, дозований.

Фармакотерапевтична група. Протиастматичні засоби для інгаляційного застосування. Адренергічні засоби в комбінації з іншими протиастматичними препаратами.

Код АТС R03A K06.

Клінічні характеристики.

Показання.

Бронхіальна астма

Регулярне лікування бронхіальної астми у пацієнтів, яким показана комбінована терапія бета₂-адерономіметиком тривалої дії та інгаляційним кортикостероїдом:

- пацієнтів з недостатнім контролем захворювання на фоні постійної монотерапії інгаляційним кортикостероїдом при періодичному застосуванні (за потребою) бета₂-адерономіметика короткої дії;
- пацієнтів з адекватним контролем захворювання на фоні лікування інгаляційним кортикостероїдом та бета₂-адерономіметиком тривалої дії.

Хронічні обструктивні захворювання легень

Підтримуюча терапія хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) у пацієнтів з ОФВ₁ $\geq$ 60 % від належних величин (до інгаляції бронходилататора) і повторними загостреннями в анамнезі, у яких виражені симптоми захворювання зберігаються незважаючи на регулярну терапію бронходилататорами.

Протипоказання.

Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Спосіб застосування та дози.

Серетид Діскус призначений лише для інгаляційного застосування.

Пацієнтам слід усвідомлювати, що Серетид Діскус необхідно застосовувати регулярно, навіть у період відсутності нападів астми.

Пацієнтам слід регулярно проходити медичне обстеження для того, щоб підібрана для них доза залишалася оптимально ефективною, змінювати яку може лише лікар. Дозу препарату слід скоригувати до мінімально ефективної, що забезпечує контроль за симптомами захворювання. Якщо такий ефективний контроль досягається на фоні мінімально ефективної дози препарату при застосуванні її 2 рази на день, наступним кроком може бути переведення хворого на застосування одного інгаляційного кортикостероїда.

Як альтернатива для лікування пацієнтів, яким необхідно застосовувати β_2 -агоністи тривалої дії, дозу Серетиду можна зменшувати до приймання 1 раз на день, якщо, на думку лікаря, буде адекватно підтримуватись контроль за симптомами захворювання. Якщо у пацієнта в анамнезі нічні напади астми, цю одноразову дозу слід застосовувати перед сном, якщо в анамнезі головним чином симптоми

виникають вдень, дозу застосовують вранці.

Кількість флютиказону пропіонату в обраній формі Серетиду Дискусу має відповідати тяжкості захворювання. Слід мати на увазі, що флютиказону пропіонат для лікування хворих на бронхіальну астму є ефективним у дозі, що відповідає половині добової дози інших інгаляційних кортикостероїдів. Наприклад, 100 мкг флютиказону пропіонату приблизно еквівалентні 200 мкг беклометазону дипропіонату (що містить фреони) або будезоніду. Якщо пацієнту необхідні вищі за рекомендовані дози, повинні бути призначені відповідні дози β -агоністів та/або кортикостероїдів.

Рекомендовані дози.

Астма

Дорослі та діти від 12 років:

- одна інгаляція (50 мкг сальметеролу/ 100 мкг флютиказону пропіонату) двічі на добу;
- або одна інгаляція (50 мкг сальметеролу/ 250 мкг флютиказону пропіонату) двічі на добу;
- або одна інгаляція (50 мкг сальметеролу/ 500 мкг флютиказону пропіонату) двічі на добу.

Для лікування дорослих та підлітків з помірною персистуючою астмою (щодобове виникнення симптомів, щодобове застосування засобів для швидкого полегшення та від помірного до важкого ступеня обмеження об'єму повітря) Серетид Дискус можна застосовувати як стартову підтримувальну терапію, якщо необхідно досягти швидкого контролю за симптомами захворювання. У таких випадках препарат рекомендується застосовувати у стартовій дозі: 1 інгаляція 50 мкг сальметеролу та 100 мкг флютиказону пропіонату двічі на добу. Після досягнення контролю за симптомами астми терапію слід переглянути та вирішити питання про переведення хворого на лікування інгаляційним кортикостероїдом самостійно. Оскільки лікування хворого переглядається, слід регулярно проводити оцінку функціонального стану. У разі відсутності одного або двох критеріїв тяжкості чіткої переваги застосування Серетиду Дискусу порівняно з самостійним застосуванням інгаляційного флютиказону пропіонату як стартової підтримувальної терапії не було показано. Загалом інгаляційні кортикостероїди залишаються препаратами першої лінії для лікування більшості пацієнтів. Серетид не призначають для початкового лікування легкої астми. Серетид у дозі 50 мкг/100 мкг не є прийнятним для лікування дорослих та дітей з важкою астмою, для лікування пацієнтів з важкою астмою рекомендується спочатку встановити відповідну дозу інгаляційного кортикостероїду перед застосуванням будь-якої фіксованої комбінації.

Діти від 4 до 12 років: одна інгаляція (50 мкг сальметеролу/ 100 мкг флютиказону пропіонату) двічі на добу.

Максимальна добова доза флютиказону пропіонату у складі Серетиду для лікування дітей становить 100 мкг двічі на добу.

Немає даних щодо застосування Серетиду дітям віком до 4 років, тому застосовувати не рекомендується.

Хронічні обструктивні захворювання легенів

Дорослі:

- одна інгаляція (50 мкг сальметеролу/ 500 мкг флютиказону пропіонату) двічі на добу.

Окремі групи пацієнтів

Немає потреби коригувати дозу пацієнтам літнього віку та хворим з патологією нирок або печінки.

Інструкція для користування інгалятором

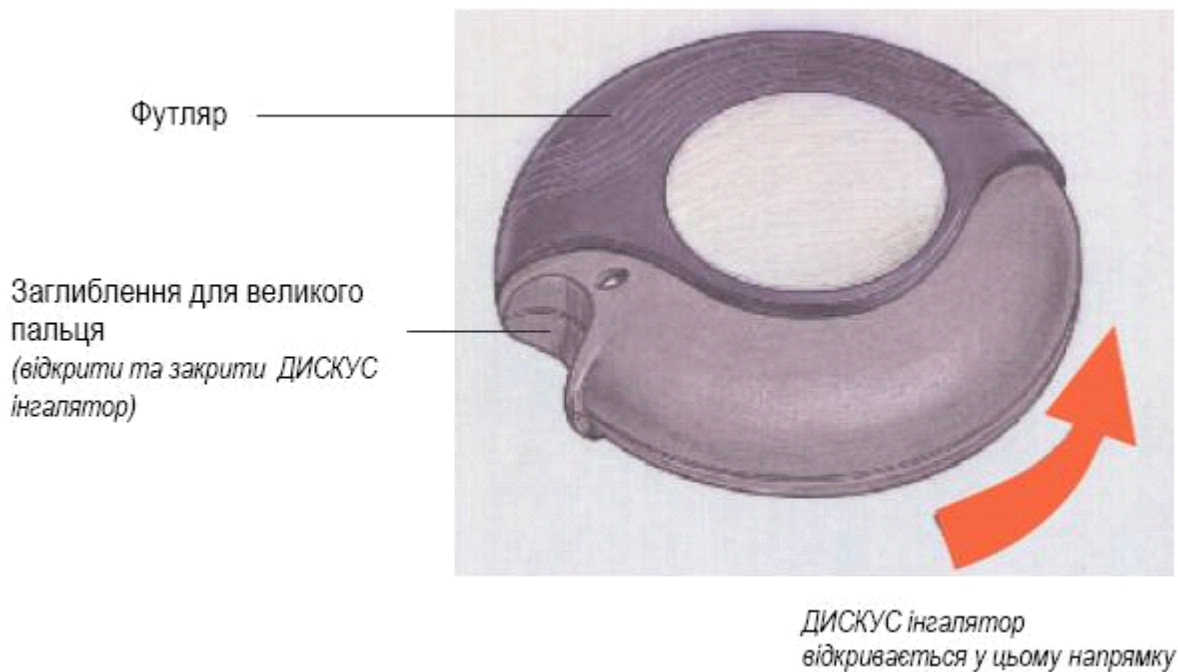
Дискус призначений для вивільнення порошку з наступною інгаляцією його в легені.

Правила користування Дискус інгалятором наведені нижче.

Як користуватися ДИСКУС інгалятором

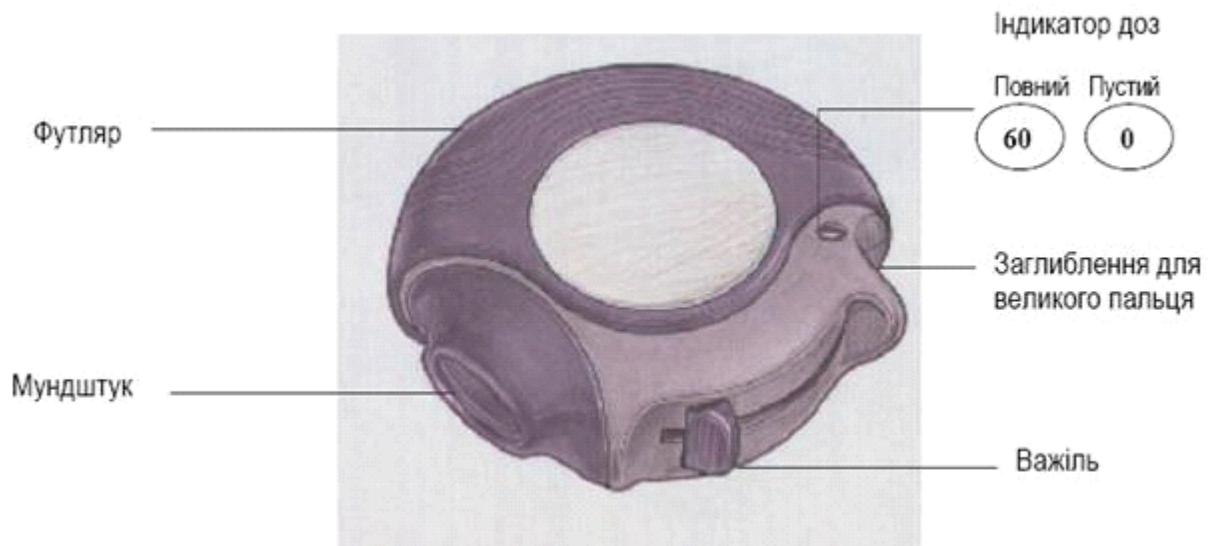
Положення інгалятора **ЗАКРИТО** (див. малюнок)

Коли Ви виймаєте Ваш ДИСКУС інгалятор із коробки, то він повинен бути закритим.



Положення інгалятора **ВІДКРИТО** (див. малюнок)

Новий ДИСКУС інгалятор містить 60 доз препарату. Індикатор показує Вам, скільки доз залишилося.



Цей ДИСКУС інгалятор містить 60 окремо упакованих доз Вашого препарату у вигляді порошку. Таким чином, кожна доза є **точно вимірною** та **гігієнічно захищеною**. **Немає необхідності в спеціальному догляді за інгалятором та у поповненні доз.**

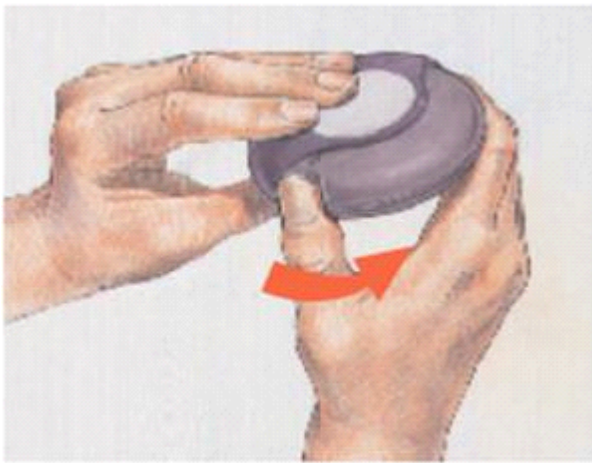
Індикатор доз зверху ДИСКУС інгалятора показує Вам, скільки доз препарату залишилося. Номери з 5 до 0 з'являються у червоному кольорі для того, щоб попередити Вас, що залишилося тільки декілька доз.

ДИСКУС інгалятор **легко використовувати**. Коли треба прийняти дозу препарату, необхідно виконати такі чотири маніпуляції, які показані на малюнку.

1. Відкрити інгалятор.
2. Посунути важіль.
3. Вдихнути.
4. Закрити.

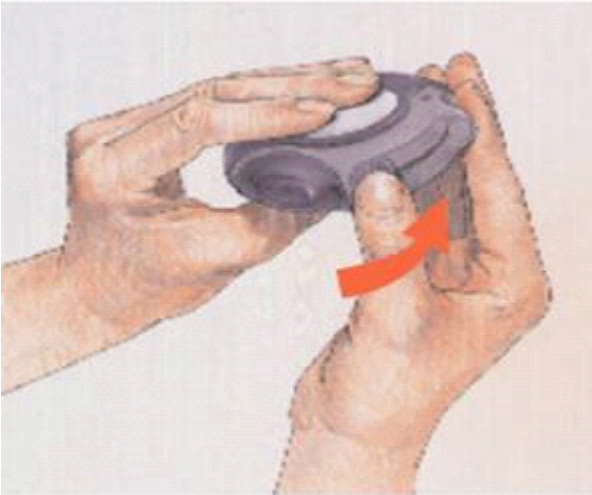
Як працює Ваш ДИСКУС інгалятор.

При натисканні на важіль у ДИСКУС інгаляторі відкривається маленький отвір у мундштуку і розпаковується доза, яка готова для Вашої інгаляції. Коли Ви закриваєте ДИСКУС інгалятор, то важіль автоматично повертається у початкове положення і інгалятор готовий до приготування наступної дози у разі необхідності. Футляр захищає ваш ДИСКУС інгалятор, коли він не використовується.



1. ВІДКРИТИ

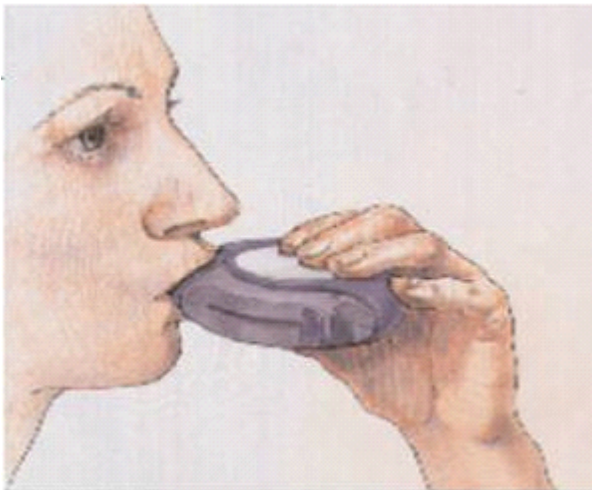
Для того, щоб відкрити Ваш ДИСКУС інгалятор, тримайте футляр у одній руці та покладіть великий палець другої руки у заглиблення для великого пальця. Натисніть великим пальцем від себе, наскільки це можливо, і Ви почуєте клацання.



2. ПОВЕРНУТИ ВАЖІЛЬ

Тримайте Ваш ДИСКУС інгалятор правою або лівою рукою та спрямуйте мундштук до себе. Посуньте важіль від себе, наскільки це можливо, до клацання. Тепер Ваш ДИСКУС інгалятор готовий для використання.

Кожний раз, коли важіль повертається у початкове положення, відкривається блистер із порошком і доза порошку готова для інгаляції. Це можна бачити на лічильнику доз. Не можна бавитися з важелем, тому що при його посуванні відкриваються блистери, і при цьому витрачається препарат.

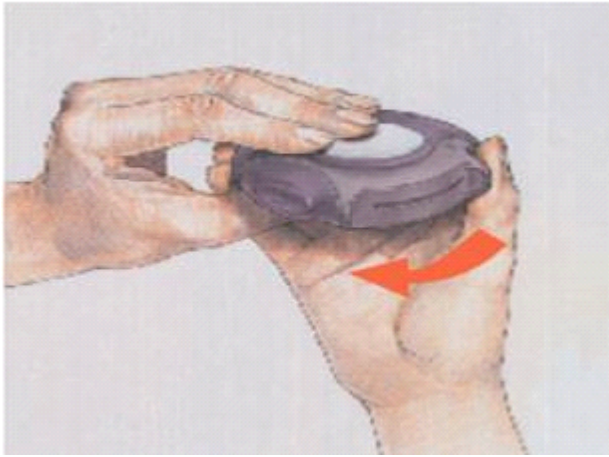


3. ВДИХНУТИ

Перед початком інгаляції дози уважно прочитайте цю частину інструкції.

Тримайте ДИСКУС інгалятор збоку від рота. Зробіть звичайний видих. Пам'ятайте: ніколи не видихайте у ДИСКУС інгалятор.

- Обхопіть мундштук губами. Вдихніть рівно та глибоко через ДИСКУС інгалятор, а не через ніс;
- вийміть ДИСКУС інгалятор із рота;
- затримайте дихання приблизно на 10 секунд або так довго, як Вам буде зручно;
- повільно видихніть.



4. ЗАКРИТИ

Для того, щоб закрити ДИСКУС інгалятор, покладіть великий палець у заглиблення для великого пальця та поверніть до себе, наскільки це можливо.

Коли Ви закрили ДИСКУС інгалятор, то почуєте клацання. Важіль автоматично повертається у початковий стан, і відбувається перезавантаження.

Ваш ДИСКУС інгалятор готовий для повторного використання.

ЧИЩЕННЯ

Для чищення необхідно протерти мундштук ДИСКУС інгалятора сухою серветкою.

ПАМ'ЯТАЙТЕ

Зберігайте Ваш ДИСКУС інгалятор у сухому місці.

Тримайте його закритим, коли він не використовується.

Ніколи не видихайте у Ваш ДИСКУС інгалятор.

Натискайте на важіль тільки тоді, коли Ви готові прийняти дозу.

Ніколи не перевищуйте призначеної дози.

Побічні реакції.

Оскільки Серетид Дискус містить сальметерол та флутиказону пропіонат, можна очікувати побічних реакцій тих типів та ступенів тяжкості, які характерні для кожного компонента. Додаткові побічні ефекти при одночасному застосуванні двох компонентів не спостерігаються.

Побічні дії, що спричиняються застосуванням сальметеролу/флутиказону пропіонату, наведені нижче і класифіковані за органами та системами і за частотою виникнення. Частота визначена як: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$) та невідомо (не може бути підраховано виходячи з наявних даних). Інформація щодо частоти виникнення отримана за результатами клінічних випробувань. Інформація щодо випадків, зафіксованих у групі плацебо не взята до розрахунку.

Органи та системи	Побічна дія	Частота
Інфекції та інвазії	Кандидоз рота і горла Пневмонія Бронхіти	Часто Часто 1,3,5 Часто 1,3
Порушення з боку імунної системи	Реакції гіперчутливості: шкірні реакції гіперчутливості, ангіоневротичний набряк (головним чином обличчя та ротоглотки), респіраторні симптоми (задишка), респіраторні симптоми (бронхоспазм), анафілактичні реакції, включаючи анафілактичний шок	Рідко Рідко Нечасто Рідко Рідко

Порушення з боку ендокринної системи	Синдром Кушинга, кушингоїдні симптоми, пригнічення функції надниркових залоз, затримка росту у дітей та підлітків, зниження мінералізації кісток	Рідко 4
Метаболізм та порушення травлення	Гіпокаліємія Гіперглікемія	Часто 3 Рідко 4
Психічні порушення	Нервозність Неспокій, порушення сну та зміни поведінки, включаючи гіперактивність та збудження (переважно у дітей). Депресії, агресії (здебільшого у дітей)	Нечасто Рідко Невідомо
Порушення з боку нервової системи	Головний біль Тремор	Дуже часто 1 Нечасто
Порушення з боку органів зору	Катаракта, глаукома	Рідко 4
Порушення з боку серця	Посилене серцебиття Тахікардія Серцева аритмія (включаючи фібриляцію передсердь, суправентрикулярну тахікардію та екстрасистолію) Стенокардія	Нечасто Нечасто Рідко Нечасто
Порушення з боку органів дихання	Назофарингіт Подразнення горла Захриплість голосу/дисфонія Синусит Пародоксальний бронхоспазм	Дуже часто 2,3 Нечасто Часто Часто 1,3 Рідко 4
Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини	Синці	Часто 1,3
Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучних тканин	М'язові спазми Травматичні переломи Артралгії Міалгії	Не часто Часто 1,3 Часто Часто

- 1 Зафіксовані як «часті» у групі плацебо.
- 2 Зафіксовані як «дуже часті» у групі плацебо.
- 3 Були зафіксовані протягом 3 років під час дослідження ХОЗЛ.
- 4 Див. розділ «Особливості застосування».
- 5 Див. розділ «Фармакологічні властивості».

Опис деяких побічних дій

Повідомлялося про фармакологічні побічні ефекти лікування β_2 -агоністами, такі як тремор, суб'єктивне відчуття серцебиття, головний біль, проте вони звичайно минучі і зменшуються при регулярному застосуванні.

Флютиказону пропіонат, що міститься у препараті, спричиняє у деяких пацієнтів захриплість голосу та кандидоз рота і горла. Частота проявів захриплості та кандидозу може бути зменшена полосканням рота та горла водою після застосування інгалятора. Симптоматичний кандидоз можна лікувати місцевими протигрибковими препаратами, не припиняючи при цьому застосування Серетиду Дискусу.

Пацієнти дитячого віку

У дітей та підлітків можливі системні ефекти, включаючи синдром Кушинга, кушингїдні ознаки, пригнічення надниркових залоз, затримку росту (див. розділ «Особливості застосування»). У дітей може також виникати тривога, порушення сну та зміни поведінки, включаючи гіперактивність та збудження.

Передозування.

За даними клінічних випробувань немає інформації щодо передозування Серетидом.

Дані з передозування обох препаратів наводяться нижче.

Ознаками і симптомами, які можна очікувати при передозуванні сальметеролу, є тремор, головний біль, тахікардія, підвищення систолічного артеріального тиску. Оптимальними антидотами є кардіоселективні β -блокатори, які слід застосовувати з обережністю пацієнтам з бронхоспазмом в анамнезі. Якщо лікування Серетидом необхідно припинити через передозування β_2 -агоніста, що входить до складу препарату, слід призначити відповідну замісну стероїдну терапію. Додатково може виникнути гіпокаліємія, тому слід зважити на необхідність замісної терапії калієм.

Гостре передозування

Інгаляція флютиказону пропіонату у дозах, що перевищують рекомендовані, може спричиняти тимчасову супресію функції надниркових залоз. Це не потребує невідкладних заходів, оскільки функція надниркових залоз відновлюється через кілька днів, що може бути перевірено визначенням кортизолу у плазмі крові.

Хронічне передозування

При хронічному передозуванні інгаляційного флютиказону пропіонату є ризик виникнення супресії функції надниркових залоз (див. розділ «Особливості застосування»).

Рекомендується проводити контроль резервної функції кори надниркових залоз. У випадку передозування флютиказону пропіонату при застосуванні Серетиду Дискусу терапію можна продовжувати у відповідних дозах, що забезпечують контроль симптомів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність

Немає даних щодо впливу на фертильність людини. Досліди, проведені на тваринах, не показали впливу сальметеролу або флютиказону пропіонату на фертильність.

Вагітність

Після застосування сальметеролу та флютиказону пропіонату під час вагітності (від 300 до 1000 випадків) не встановлено порушення ембріонального розвитку та розвитку пороків у плода.

Під час досліджень, що проводилися на тваринах, після введення β_2 -агоніста адренорецептора та глюкокортикостероїду спостерігалась репродуктивна токсичність.

Призначення Серетиду Дискусу під час вагітності доцільне лише у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує будь-який ризик для плода. Для лікування вагітних призначають найнижчі ефективні дози флютиказону пропіонату для підтримки адекватного контролю за симптомами астми.

Годування груддю

Даних щодо концентрації препарату у грудному молоці людини немає. Дослідження показали, що сальметерол і флютиказону пропіонат та їх метаболіти екскретуються у грудне молоко шурів. Не можна виключити ризик для немовляти від годування груддю під час лікування матері Серетидом. Рішення щодо припинення грудного вигодовування або припинення застосування Серетиду слід приймати зваживши користь для немовляти від годування груддю та користь від лікування для матері.

Діти.

Немає даних щодо застосування Серетиду дітям віком до 4 років, тому застосовувати препарат цієї вікової категорії не рекомендується.

Особливості застосування.

Лікування бронхіальної астми слід проводити за послідовною програмою, стан пацієнта необхідно регулярно контролювати як клінічно, так і шляхом визначення показників функції зовнішнього дихання. Серетид Дискус не є препаратом для зняття гострих симптомів, при яких потрібне застосування швидко- та короткодіючих бронходилататорів. Слід порадити пацієнту завжди мати при собі препарат для полегшення симптомів.

Не слід розпочинати лікування Серетидом Дискусом пацієнтів під час загострення захворювання, у разі суттєвого або гострого погіршення стану хворого та перебігу хвороби.

Під час лікування Серетидом Дискусом можуть виникати серйозні астмозалежні побічні дії та загострення. Пацієнтам слід порадити продовжувати лікування, але звернутись за порадою до лікаря, якщо симптоми залишаються неконтрольованими або посилюються після початку лікування Серетидом Дискусом.

Збільшення використання бронходилататорів короткої дії для полегшення симптомів астми свідчить про погіршення контролю над астмою, і в такій ситуації пацієнт повинен звернутись до лікаря.

Раптове та прогресуюче погіршення контролю над астмою є потенційно життєво небезпечним, лікар повинен оглянути пацієнта. Можливо, необхідно збільшити дозу кортикостероїдів. Пацієнт потребує обстеження лікаря також у тому випадку, якщо призначена доза Серетиду не забезпечує адекватного контролю над симптомами астми.

При досягненні контролю за симптомами астми дозу Серетиду Дискусу слід поступово зменшувати. Під час зменшення дози важливим є регулярний контроль за пацієнтом. Слід застосовувати найнижчу ефективну дозу Серетиду Дискусу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Слід вирішити питання про додаткове призначення кортикостероїдів для пацієнтів з астмою або ХОЗЛ. З огляду на ризик виникнення загострення астми лікування Серетидом не можна припиняти раптово, дозу слід зменшувати поступово під наглядом лікаря. Зменшення терапевтичних доз повинно проводитись під наглядом лікаря. У хворих з хронічними обструктивними захворюваннями легень припинення лікування також може спричинити декомпенсацію симптомів і повинно проводитись під наглядом лікаря. Як і всі інгаляційні препарати, що містять кортикостероїди, Серетид Дискус слід з обережністю призначати пацієнтам з туберкульозом легень.

Зрідка Серетид Дискус при застосуванні у високих терапевтичних дозах може спричиняти порушення серцевого ритму, наприклад: суправентрикулярну тахікардію, екстрасистолію або фібриляцію передсердь та легке транзиторне зменшення рівня калію у сироватці крові. Тому препарат слід застосовувати з обережністю для лікування пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями, порушеннями ритму серця, хворих на цукровий діабет, тиреотоксикоз, пацієнтів з некоригованою гіпокаліємією або пацієнтів, схильних до низького рівня калію у сироватці крові.

Дуже рідко повідомлялося про збільшення рівня глюкози у крові (див. розділ «Побічні реакції»), і це слід мати на увазі призначаючи препарат хворим з цукровим діабетом в анамнезі.

Як і при застосуванні інших інгаляційних препаратів, може спостерігатись парадоксальний бронхоспазм із негайним збільшенням задишки після інгаляції. Серетид Дискус необхідно негайно відмінити, пацієнта обстежити та при необхідності призначити альтернативну терапію.

Серетид містить лактозу у відповідності 12,5 мг на дозу. Така кількість зазвичай не викликає реакцій у людей з непереносимістю лактози.

Враховуючи можливе порушення функції надниркових залоз, необхідно з особливою обережністю переводити пацієнтів з пероральної стероїдної терапії на лікування Серетидом Дискусом.

При застосуванні інгаляційних кортикостероїдів, особливо у високих дозах, протягом тривалого часу можливе виникнення системних ефектів. Ці явища набагато менш імовірні, ніж при застосуванні пероральних кортикостероїдів. Можливі системні ефекти включають синдром Кушинга, кушингїдні ознаки, пригнічення надниркових залоз, затримку росту у дітей та підлітків, зменшення мінералізації кісток, катаракту та глаукому, рідше можливі психічні порушення та зміна поведінки, включаючи психомоторну гіперактивність, порушення сну, збудження, депресію або агресію (переважно у дітей). Тому важливо, щоб стан пацієнта переглядався регулярно та доза інгаляційного кортикостероїду зменшувалась до мінімальної ефективної, що дає змогу контролювати симптоми астми.

Тривале лікування пацієнтів високими дозами інгаляційних кортикостероїдів може спричиняти супресію функції надниркових залоз та гострий адреналовий криз. Описані поодинокі випадки виникнення супресії функції надниркових залоз та гострого адреналового кризу при застосуванні доз флутиказону пропіонату між 500 мкг та 1000 мкг на добу. До факторів, що можуть провокувати гострий адреналовий криз, належать травми, хірургічні втручання, інфекції або швидке зменшення дози. Симптоми зазвичай є нечіткими і можуть включати анорексію, біль у животі, втрату маси тіла, підвищену втомлюваність, головний біль, нудоту, блювання, артеріальну гіпотензію, знижений рівень свідомості, гіпоглікемію та судоми. У стресовий період або під час проведення хірургічного втручання слід зважити на необхідність додаткового призначення системних кортикостероїдів.

Застосування інгаляційного флутиказону пропіонату має мінімізувати необхідність прийому пероральних стероїдів, але у пацієнтів при переході з пероральних стероїдів протягом певного часу залишається ризик виникнення порушень адреналового резерву. Пацієнти, які застосовували високі дози кортикостероїдів як

невідкладну допомогу у минулому, також мають цей ризик. Можливу залишкову недостатність слід завжди мати на увазі у випадках невідкладної допомоги і можливих стресових ситуацій та врахувати необхідність застосування кортикостероїдів. Перед певними процедурами може знадобитись спеціальна консультація для оцінки ступеня адреналової недостатності.

Застосування ритонавіру може значно підвищити концентрацію флютиказону пропіонату у плазмі крові.

Тому сумісного застосування слід уникати, за винятком випадків, коли потенційна користь переважає ризик виникнення системних кортикостероїдних побічних дій. Також збільшується ризик системних побічних ефектів при сумісному застосуванні флютиказону пропіонату з іншими сильними СYP3A інгібіторами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

За даними дослідження TORCH, у пацієнтів з хронічними обструктивними захворюваннями легенів (ХОЗЛ) було виявлено збільшення інфекційних захворювань нижніх дихальних шляхів (головним чином пневмонії та бронхіти) при застосуванні Серетиду 50/500 мкг порівняно з плацебо, так само як і під час досліджень SCO40043 та SCO100250 при порівнянні застосування нижчих, не затверджених для ХОЗЛ доз Серетиду – 50/250 мкг двічі на добу та застосування лише сальметеролу у дозі 50 мкг двічі на добу (див. розділ «Побічні реакції»). Такі випадки пневмоній у групі, яка проходила лікування Серетидом, спостерігались під час всього дослідження TORCH, при цьому хворі на ХОЗЛ, пацієнти старшого віку, пацієнти з низьким індексом маси тіла ($<25 \text{ кг/м}^2$) та пацієнти з дуже тяжкою хворобою (ОФВ $< 30 \%$ належного рівня) мали більший ризик виникнення пневмонії незалежно від лікування, що їм проводилось. Лікарі мають бути уважними через можливий розвиток пневмонії або інших інфекцій нижніх дихальних шляхів у цієї категорії хворих, оскільки клінічні симптоми пневмонії та загострення ХОЗЛ часто збігаються. Якщо у хворих на ХОЗЛ виникає пневмонія, лікування Серетидом слід переглянути.

За даними великого клінічного дослідження, проведеного у США (SMART), було припущено, що хворі африканського походження мають більший ризик розвитку серйозних ускладнень з боку дихальної системи або летальних випадків при застосуванні сальметеролу порівняно із застосуванням плацебо. Невідомо, чи пов'язано це з фармакогенетичними або іншими факторами. Тому пацієнтам африканського походження слід порадити продовжувати лікування, але звертатись за медичною допомогою, якщо симптоми астми залишаються неконтрольованими або загострюються на фоні лікування Серетидом. Сумісне застосування з системним кетоконазолом суттєво збільшує системну експозицію сальметеролу, що може призводити до збільшення випадків системних ефектів (наприклад, подовження інтервалу QT та посиленого серцебиття). Тому сумісного застосування з кетоконазолом та іншими сильними СYP3A інгібіторами слід уникати, якщо лише користь від застосування не буде перевищувати потенційне збільшення ризику системних побічних дій від лікування сальметеролом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти

Особливий ризик виникнення системних ефектів мають діти та підлітки віком до 16 років, яких лікують високими дозами флютиказону пропіонату (зазвичай $\geq 1000 \text{ мкг/добу}$). Системні ефекти зазвичай спричинені лікуванням препаратом у високих дозах протягом тривалого часу. Можливі системні ефекти включають синдром Кушинга, кушингоїдні ознаки, пригнічення функцій надниркових залоз, гострий криз надниркових залоз, затримку росту у дітей та підлітків, зменшення мінералізації кісток, катаракту та глаукому, рідше можливі психічні порушення та зміна поведінки, включаючи психомоторну гіперактивність, порушення сну, збудження, депресію або агресію.

Рекомендується регулярно контролювати динаміку росту дітей, які отримують інгаляційний кортикостероїд протягом тривалого часу. Доза інгаляційного кортикостероїду повинна бути знижена до найнижчої ефективної для контролю за симптомами астми.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Специфічні дослідження впливу Серетиду на цю діяльність не проводилися, проте з фармакології обох препаратів можна припустити відсутність будь-якого ефекту.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід уникати одночасного призначення неселективних та селективних β_2 -блокаторів, крім випадків, коли для цього є серйозні підстави.

Сумісне застосування з лікарськими засобами, що містять інші α -адренергічні препарати, може мати потенційний адитивний ефект.

Флютиказону пропіонат

У звичайних умовах після інгаляційного введення досягаються низькі концентрації флютиказону пропіонату у плазмі крові завдяки екстенсивному метаболізму першого проходження та високому системному кліренсу препарату, опосередкованого цитохромом P450 3A4 у печінці та кишечнику. Тому ймовірність клінічно значущої медикаментозної взаємодії, опосередкованої флютиказону пропіонатом, є дуже малою.

За даними досліджень з вивчення медикаментозної взаємодії у здорових добровольців під час застосування інтраназального флютиказону пропіонату ритонавір (сильний інгібітор цитохрому P450 3A4) 100 мг може значно підвищувати концентрацію флютиказону пропіонату в плазмі, що може призвести до істотного зменшення концентрації кортизолу в сироватці крові. Такої інформації стосовно інгаляційного флютиказону пропіонату немає, але очікується помітне збільшення рівня флютиказону пропіонату у сироватці крові. Були повідомлення про випадки синдрому Кушинга та пригнічення функції надниркових залоз. Сумісного застосування слід уникати, якщо лише користь від застосування не буде перевищувати збільшений ризик системних глюкокортикоїдних побічних дій.

За даними невеликого дослідження за участю здорових добровольців з менш сильним CYP3A інгібітором кетоконазолом, експозиція флютиказону пропіонату після однієї інгаляції збільшувалась на 150 %, що спричиняло більше зменшення рівня кортизолу у плазмі крові порівняно із застосуванням флютиказону пропіонату самотійно. Очікується, що сумісне застосування з іншим сильним CYP3A інгібітором, таким як ітраконазол, збільшить системну експозицію флютиказону пропіонату та ризик виникнення системних побічних дій. Рекомендується обережність при застосуванні, також слід уникати тривалого лікування такими лікарськими засобами.

Сальметерол

Сильні CYP3A4 інгібітори

Сумісне застосування кетоконазолу (400 мг перорально 1 раз на день) та сальметеролу (50 мкг інгаляційно 2 рази на день) 15 здоровим добровольцям протягом 7 днів спричинило суттєве збільшення плазмової експозиції сальметеролу (у 1,4 раза C_{max} та у 15 разів AUC). Це може призводити до збільшення кількості випадків інших системних ефектів від лікування сальметеролом (наприклад подовження інтервалу QT та посилене серцебиття) порівняно із застосуванням сальметеролу або кетоконазолу самотійно (див. розділ «Особливості застосування»).

Суттєвого клінічного впливу на тиск крові, частоту серцевих скорочень, рівень глюкози крові та рівень калію у крові виявлено не було. Сумісне застосування з кетоконазолом не збільшувало період напіввиведення сальметеролу або акумуляцію сальметеролу при повторному дозуванні.

Сумісного застосування з кетоконазолом слід уникати, якщо лише користь від застосування не переважає потенційний ризик виникнення системних побічних дій при лікуванні сальметеролом. Імовірно, існує схожий ризик взаємодії з іншими сильними CYP3A4 інгібіторами (наприклад, ітраконазолом, телітроміцином, ритонавіром).

Помірні CYP3A4 інгібітори

Сумісне застосування еритроміцину (500 мг перорально 3 рази на день) та сальметеролу (50 мкг інгаляційно 2 рази на день) 15 здоровим добровольцям протягом 6 днів спричинило невелике та статистично несуттєве збільшення плазмової експозиції сальметеролу (у 1,4 раза C_{max} та у 1,2 раза AUC). Сумісне застосування з еритроміцином не асоціювалось з виникненням будь-яких побічних ефектів.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Серетид Діскус містить сальметерол та флютиказону пропіонат, які мають різні механізми дії.

Сальметерол

Сальметерол – це селективний агоніст β_2 -адренорецепторів тривалої (12 годин) дії, що має довгий боковий ланцюжок, зв'язаний із зовнішнім доменом рецептора.

Сальметерол забезпечує більш тривалу бронходилатацію (не менше 12 годин), ніж рекомендовані дози традиційних агоністів β_2 -адренорецепторів короткої дії.

Флютиказону пропіонат

Флютиказону пропіонат при його інгаляційному застосуванні у рекомендованих дозах має виражену глюкокортикоїдну протизапальну дію в легенях, що призводить до зменшення клінічних симптомів та частоти загострень бронхіальної астми без появи побічних реакцій, що спостерігаються при системному застосуванні кортикостероїдів.

Фармакокінетика

При комбінованому застосуванні сальметеролу та флютиказону пропіонату інгаляційним шляхом фармакокінетика кожного компонента залишається такою, як при застосуванні цих компонентів окремо, тому їх фармакокінетика наведена окремо.

Сальметерол

Сальметерол діє місцево у легеневій тканині і тому його кількість у плазмі крові не корелює з терапевтичним ефектом. Крім того, дані з фармакокінетики сальметеролу обмежені, оскільки існують технічні складнощі визначення дуже низьких концентрацій препарату у плазмі (приблизно 200 пг/мл і менше) після його інгаляційного застосування у терапевтичних дозах.

Флютиказону пропіонат

Абсолютна біодоступність флютиказону пропіонату після інгаляційного введення у здорових людей складає приблизно 5-11 % від номінальної дози, залежно від інгаляційного пристрою, що використовується. У хворих на бронхіальну астму спостерігаються нижчі рівні системної експозиції при інгаляційному застосуванні флютиказону пропіонату. Системна абсорбція відбувається переважно у легенях, спочатку швидко, потім сповільнюється. Частина інгаляційної дози може бути проковтнута, але системна дія її є мінімальною внаслідок слабкої розчинності флютиказону пропіонату у воді та інтенсивного метаболізму «першого проходження» у печінці. Біодоступність флютиказону пропіонату при його всмоктуванні зі шлунково-кишкового тракту становить менше 1 %. Спостерігається лінійне збільшення концентрації флютиказону пропіонату у плазмі крові зі збільшенням інгаляційної дози препарату. Розповсюдження флютиказону пропіонату характеризується високим плазматичним кліренсом (1150 мл/хв), великим об'ємом розподілення (приблизно 300 л) та кінцевим періодом напіввиведення, що становить приблизно 8 годин. Ступінь зв'язування з білками плазми є порівняно високою (91 %). Флютиказону пропіонат швидко виводиться із системної циркуляції, головним чином шляхом метаболізму до неактивного карбоксильного метаболіту за допомогою ензиму CYP3A4 системи цитохрому P450. З фекаліями виводяться інші неідентифіковані метаболіти. Нирковий кліренс флютиказону пропіонату є дуже незначним, менше 5 % дози виводиться із сечею, головним чином у формі метаболіту. Більша частина дози виводиться з фекаліями у формі метаболітів та незміненого препарату.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або майже білий порошок.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Пластиковий доставковий пристрій, всередині якого міститься блістер з фольги з 60 рівномірно розміщеними комірками, у кожній з яких міститься одна доза препарату. Кожний Дискус містить 60 доз. Дискус вміщений у картонну упаковку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія.
Glaxo Operations UK Limited, United Kingdom.

Місцезнаходження.

Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Прайорі Стріт, Веа, Хертфордшир, SG12 0DJ,

Велика Британія.

Glaxo Operations UK Limited, Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ,

United Kingdom.