

ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

САЛМЕРИКС / SALMERIX

2. СОСТАВ

Каждая доза препарата Салмерикс содержит:

Салмерикс, (50 мкг + 100 мкг)/доза, порошок для ингаляций салметерола ксинафоат эквивалентно 50 мкг салметерола и флутиказона пропионата 100 мкг.**Салмерикс, (50 мкг + 250 мкг)/доза, порошок для ингаляций** салметерола ксинафоат эквивалентно 50 мкг салметерола и флутиказона пропионата 250 мкг.**Салмерикс, (50 мкг + 500 мкг)/доза, порошок для ингаляций** салметерола ксинафоат эквивалентно 50 мкг салметерола и флутиказона пропионата 500 мкг.Вспомогательное вещество: лактозы моногидрат**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Порошок для ингаляций

Описание:

Ингаляционное устройство с крышкой, мундштуком и блистерной лентой внутри, содержащей 60 ячеек с порошком.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**4.1. Показания к применению**Астма

Препарат Салмерикс показан для регулярного лечения астмы, когда допускается применение комбинированного препарата (β_2 -агонист пролонгированного действия и ингаляционный кортикостероид):

- пациенты, у которых ингаляционные кортикостероиды и ингаляционный β_2 -агонист кратковременного действия 'по необходимости' не обеспечивают достаточного контроля заболевания

или

- пациенты, у которых достаточный контроль уже достигается при применении ингаляционного кортикостероида и β_2 -агониста пролонгированного действия.

Примечание: Препарат Салмерикс 100 мкг /50 мкг не подходит для применения у взрослых и детей с тяжелой астмой.

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОБЛ)

Препарат Салмерикс показан для симптоматического лечения пациентов с ХОБЛ со значением объема форсированного выдоха (ОФВ)₁ <60% от предсказанной нормы (до бронходилататора) и наличием в анамнезе многократных обострений, у которых отмечаются значимые симптомы, несмотря на регулярное применение бронходилататора.

4.2 Способ применения и дозы

Салмерикс предназначен только для ингаляционного применения.

Пациенты должны быть проинформированы о том, что для получения оптимальной пользы препарат Салмерикс должен применяться ежедневно, даже в случае отсутствия симптомов.

Пациенты должны регулярно оцениваться врачом, чтобы удостовериться, что доза препарата Салмерикс, которую они получают, остается оптимальной. Доза может корректироваться только по рекомендации врача. Доза лекарственного средства должна титроваться до **наименьшей, обеспечивающей эффективный контроль симптомов. Когда контроль симптомов сохраняется при применении наименьшей дозировки комбинации два раза в день, следующим шагом может быть попытка применения только ингаляционного кортикостероида.** В качестве альтернативы, у пациентов, которым требуется β_2 -агонист пролонгированного действия, препарат Салмерикс может применяться один раз в день, если, по мнению медицинского работника, назначающего лекарственное средство, это позволит

9045 - 2021

обеспечить адекватный контроль заболевания. В случае применения анамнез пациента включает ночные симптомы, препарат должен применяться перед сном, а если анамнез пациента включает, главным образом, дневные симптомы, применение должно осуществляться утром.

Пациенты должны получать дозировку препарата Салмерикс, содержащую количество флутиказона пропионата, подходящее для тяжести их заболевания. Медицинские работники, назначающие лекарственное средство, должны быть осведомлены, что у пациентов с астмой флутиказона пропионат является настолько же эффективным, что и другие ингаляционные стероиды, при этом доза примерно в два раза ниже. Например, доза 100 мкг флутиказона пропионата эквивалентна примерно 200 мкг беклометазона дипропионата (содержащего ХФУ) или будесонида. Если индивидуальному пациенту потребуются дозы, выходящие за рекомендуемый диапазон, должны быть назначены подходящие дозы бета-агониста и/или кортикостероида.

Рекомендуемые дозы:

Астма

Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше:

Одна ингаляция 50 мкг салметерола и 100 мкг флутиказона пропионата два раза в день.
или

Одна ингаляция 50 мкг салметерола и 250 мкг флутиказона пропионата два раза в день.
или

Одна ингаляция 50 мкг салметерола 500 мкг флутиказона пропионата два раза в день.

Можно рассмотреть возможность краткосрочного пробного применения препарата Салмерикс в качестве первоначальной поддерживающей терапии у взрослых или подростков с умеренной персистирующей астмой (определяется как пациенты с ежедневными симптомами, ежедневным применением резервной терапии и с умеренным и тяжелым снижением поступления воздуха), для которых очень важен быстрый контроль астмы. В таких случаях рекомендуемая начальная доза составляет одну ингаляцию 50 мкг салметерола и 100 мкг флутиказона пропионата два раза в день. После достижения контроля астмы лечение должно быть пересмотрено и принято решение, можно ли перевести пациента на применение только ингаляционного кортикостероида. Очень важно проводить регулярный контроль пациентов в период изменения схемы лечения.

Не было продемонстрировано явной пользы применения в качестве первоначальной поддерживающей терапии по сравнению с ингаляционным флутиказона пропионатом отдельно, когда не выдерживаются один или два критерия тяжести заболевания. В общем, ингаляционные кортикостероиды остаются терапией первого ряда для большинства пациентов. Препарат Салмерикс не предназначен для первичного лечения астмы легкой степени тяжести. Препарат Салмерикс 50 мкг/100 мкг не подходит для лечения взрослых и детей с тяжелой астмой; рекомендуется установить подходящую дозу ингаляционного кортикостероида, прежде чем назначать любую фиксированную комбинацию пациентам с тяжелой астмой.

Дети в возрасте 4 лет и старше:

Одна ингаляция 50 мкг салметерола и 100 мкг флутиказона пропионата два раза в день.

Максимальная одобренная доза флутиказона пропионата, доставляемого препаратом Салмерикс, для детей составляет 100 мкг два раза в день.

Нет данных о применении препарата Салмерикс у детей в возрасте младше 4 лет.

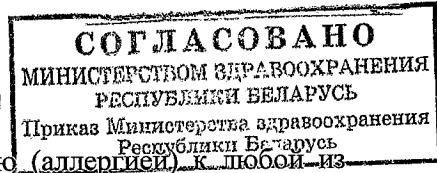
ХОБЛ

Взрослые:

Одна ингаляция 50 мкг салметерола и 500 мкг флутиказона пропионата два раза в день.

Особые группы пациентов:

Нет необходимости корректировать дозу для пожилых людей или у пациентов с нарушением функции почек. Нет данных о применении препарата Салмерикс у пациентов с нарушением функции печени.



4.3 Противопоказания

Салмерикс противопоказан у пациентов с гиперчувствительностью к активным субстанциям или к вспомогательному веществу.

4.4 Особые предупреждения и предосторожности

Препарат Салмерикс не должен использоваться для лечения острых симптомов астмы, в таких случаях должен использоваться бронходилататор быстрого и кратковременного действия. Пациентам необходимо рекомендовать всегда иметь при себе лекарственное средство, используемое для облегчения симптомов при остром приступе астмы.

Пациенты не должны начинать применение препарата Салмерикс в период обострения заболевания или в случае значительного острого усугубления астмы.

В период лечения препаратом Салмерикс могут отмечаться серьезные связанные с астмой нежелательные явления и ее обострение. Пациенты должны быть проинструктированы продолжать лечение, но они должны обратиться за медицинской помощью, если симптомы астмы не контролируются или усугубляются после начала применения препарата Салмерикс.

Увеличение частоты применения бронхолитических средств быстрого действия для облегчения симптомов указывает на снижение контроля, поэтому пациенты должны проконсультироваться с врачом.

Внезапное и прогрессирующее снижение контроля является потенциально угрожающим жизни, поэтому пациент должен обратиться к врачу для проведения медицинской оценки. Следует рассмотреть возможность увеличения дозы кортикостероидной терапии.

После достижения контроля симптомов астмы, следует рассмотреть возможность постепенного снижения дозы препарата Салмерикс. Очень важно проводить регулярный контроль пациентов в период изменения схемы лечения. Должна использоваться наименьшая эффективная доза препарата Салмерикс.

Пациентам с ХОБЛ, страдающим от обострений, обычно назначается лечение системными кортикостероидами, следовательно, пациенты должны быть проинструктированы обратиться за медицинской помощью в случае усугубления симптомов в период применения препарата Салмерикс.

Лечение пациентов с астмой препаратом Салмерикс не должно прекращаться внезапно по причине риска обострения. Доза должна постепенно снижаться под контролем врача. У пациентов с ХОБЛ прекращение лечения также может ассоциироваться с симптоматической декомпенсацией, в таких случаях необходим контроль врача.

Как и в случае со всеми ингаляционными лекарственными средствами, содержащими кортикостероиды, Салмерикс должен применяться с осторожностью у пациентов с туберкулезом легких.

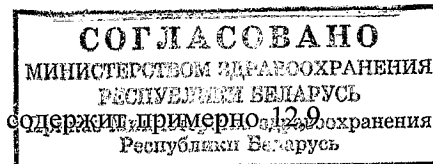
В редких случаях Салмерикс может вызывать аритмии сердца, например, наджелудочковую тахикардию, экстрасистолы и фибрилляцию предсердий, а также легкое временное снижение уровня калия в сыворотке при высоких терапевтических дозах. Следовательно, Салмерикс должен использоваться с осторожностью у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми расстройствами, нарушениями сердечного ритма, сахарным диабетом, тиреотоксикозом, нескорректированной гипокалиемией или у пациентов, предрасположенных к снижению уровня калия в сыворотке.

Известны очень редкие случаи повышения уровней глюкозы в крови (см. раздел 4.8), это должно учитываться при назначении препарата пациентам с сахарным диабетом в анамнезе.

Как и в случае с другими видами ингаляционного лечения, может возникнуть парадоксальный бронхоспазм с немедленным усилением свистящего дыхания после применения препарата. Применение препарата Салмерикс должно быть прекращено немедленно, необходимо оценить пациента и назначить альтернативное лечение, если необходимо.

Каждая доза лекарственного средства Салмерикс (50 мкг + 100 мкг), содержит 13,3 мг лактозы моногидрата.

Каждая доза лекарственного средства Салмерикс (50 мкг + 250 мкг), содержит примерно 13,2 мг лактозы моногидрата.



Каждая доза лекарственного средства Салмерикс (50 мкг + 500 мкг), содержит примерно 12,9 мг лактозы моногидрата.

Такое количество обычно не вызывает проблем у лиц с непереносимостью лактозы.

Системные эффекты могут отмечаться при применении любого ингаляционного кортикостероида, особенно при высоких дозах в течение длительных периодов времени. Вероятность возникновения таких эффектов значительно снижена по сравнению с пероральными кортикостероидами. Возможные системные эффекты включают синдром Кушинга, кушингоидные признаки, супрессию надпочечников, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракту и глаукому и, реже, различные психологические или поведенческие эффекты, включая психомоторную гиперактивность, нарушения сна, беспокойство, депрессивный синдром или агрессию (особенно у детей). **Следовательно, очень важно регулярно оценивать пациента и снизить дозу ингаляционного кортикостероида до наименьшей, необходимой для эффективного контроля астмы.**

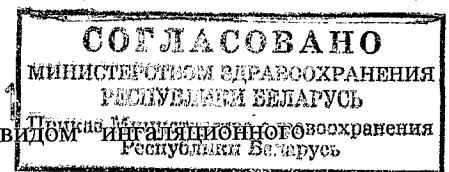
Длительное лечение пациентов высокими дозами ингаляционных кортикостероидов может привести к супрессии надпочечников и острой недостаточности функции коры надпочечников. Очень редкие случаи супрессии надпочечников и острой недостаточности функции коры надпочечников также регистрировались при дозах флутиказона пропионата от 500 и до 1000 микрограмм. Ситуации, которые потенциально могут инициировать острую недостаточность функции коры надпочечников, включают травму, хирургическое вмешательство, инфекцию или любое резкое снижение дозы. Присутствующие симптомы обычно являются неопределенными и могут включать анорексию, абдоминальную боль, потерю веса, утомляемость, головную боль, тошноту, рвоту, гипотензию, сниженный уровень сознания, гипогликемию и судорожные припадки. Необходимо рассмотреть необходимость дополнительного применения системных кортикостероидов в периоды стресса или при плановой операции.

Лечение ингаляционным флутиказона пропионатом должно минимизировать потребность в пероральных стероидах, но у пациентов, которые переходят с пероральных стероидов, риск нарушения функции надпочечных желез может быть повышен в течение значительного периода времени. У пациентов, которым ранее требовалась неотложная кортикостероидная терапия в высоких дозах, риск также может быть увеличен. Такую возможность остаточного нарушения всегда необходимо учитывать в чрезвычайных и специфических ситуациях, которые с большой вероятностью будут способствовать стрессу, также необходимо рассмотреть возможность подходящего лечения кортикостероидами. Степень нарушения функции надпочечных желез может потребовать консультации специалиста до проведения плановых процедур.

Ритонавир может значительно увеличить концентрацию флутиказона пропионата в плазме крови. Следовательно, совместного применения необходимо избегать, за исключением случаев, когда потенциальная польза для пациента перевешивает риски системных побочных эффектов кортикостероида. Риск системных побочных эффектов также повышается при совместном применении флутиказона пропионата с другими сильными ингибиторами СУРЗА (см. раздел 4.5).

В ходе исследования TORCH было зарегистрировано увеличение количества случаев инфекций нижних дыхательных путей (в частности, пневмонии и бронхита) у пациентов с ХОБЛ, получающих салметерол и флутиказона пропионат в дозе 50/500 микрограмм дрд (два раза в день) по сравнению с плацебо, а также в ходе исследований SCO40043 и SCO100250, сравнивающих меньшую, не одобренную для лечения ХОБЛ, дозу салметерола и флутиказона пропионата, 50/250 микрограмм дрд с салметеролом в дозе 50 микрограмм дрд отдельно (см. раздел 4.8). В ходе всех исследований отмечалась аналогичная частота возникновения пневмонии только при применении салметерола и флутиказона пропионата. В ходе исследования TORCH риск развития пневмонии был наибольшим, вне зависимости от лечения, у более старших пациентов, пациентов со сниженным индексом массы тела ($<25 \text{ кг/м}^2$) и пациентов с очень тяжелым заболеванием ($\text{ОФВ}_1 < 30\%$ от должных величин).

* После анализа имеющихся данных, ЕМА подтвердило риск развития пневмонии при применении ингаляционных кортикостероидов у пациентов с ХОБЛ. В настоящее время



отсутствует корреляция между рисками развития пневмонии и видом кортикостероида.

Существует ряд доказательств повышенного риска развития пневмонии при увеличении дозы стероидов, однако это не было убедительно продемонстрировано во всех исследованиях.

Пациентам и специалистам необходимо быть бдительными в отношении признаков и симптомов развития пневмонии, так как клинические проявления пневмонии частично совпадают с симптомами обострения основного заболевания.

Необходимо рекомендовать пациентам сообщать о любом ухудшении течения основного заболевания (в частности, усилении затруднения дыхания).

Данные крупного клинического испытания (Многоцентровое исследование применения салметерола при астме, SMART) показали, что у афроамериканцев повышен риск серьезных связанных с респираторной системой явлений или летальных исходов при применении салметерола по сравнению с плацебо. Неизвестно, связано ли это с фармакологической генетикой или другими факторами. Следовательно, пациенты африканского или афро-карибского происхождения должны быть проинструктированы продолжать лечение, но обратиться за медицинской помощью в случае отсутствия контроля симптомов или усугубления астмы в период лечения препаратом Салмерикс.

Совместное системное применение кетоконазола значительно увеличивает системное воздействие салметерола. Это может привести к увеличению частоты возникновения системных эффектов (например, удлинение интервала QTc и учащенное сердцебиение). Следовательно, необходимо избегать сопутствующего применения кетоконазола или других сильнодействующих ингибиторов CYP3A4, за исключением случаев, когда польза перевешивает потенциально повышенный риск развития системных побочных эффектов салметерола (см. раздел 4.5).

Дети

У детей и подростков в возрасте младше 16 лет, получающих высокие дозы флутиказона пропионата (обычно ≥ 1000 мкг/день), риск может быть особенно повышен. В частности, системные эффекты могут отмечаться при высоких дозах, принимаемых в течение продолжительных периодов времени. Возможные системные эффекты включают синдром Кушинга, кушингоидные признаки, супрессию надпочечников, острую недостаточность функции коры надпочечников и задержку роста у детей и подростков и, реже, психологические или поведенческие эффекты, включая психомоторную гиперактивность, нарушения сна, беспокойство, депрессивный синдром или агрессию.

Рекомендуется регулярно измерять рост детей, получающих пролонгированное лечение ингаляционными кортикостероидами.

Доза ингаляционного кортикостероида должны быть снижена до наименьшей, при которой сохраняется эффективный контроль астмы.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Необходимо избегать совместного применения с неселективными и селективными β -адреноблокаторами за исключением случаев, когда имеются веские основания для их применения.

Совместное применение других β -адренергических лекарственных средств потенциально может давать аддитивный эффект.

Совместный прием ингибиторов CYP3A, включая кобицистат-содержащие лекарственные средства, повышает риск развития системных нежелательных реакций. Следует избегать совместного применения кортикостероидов и ингибиторов CYP3A, за исключением случаев, когда польза применения превышает риск развития системных нежелательных реакций. В таких случаях пациенты должны наблюдаться для выявления признаков развития системных нежелательных реакций.



Флутиказона пропионат

В нормальных обстоятельствах после ингаляционного применения флутиказона пропионата в плазме крови достигаются низкие концентрации флутиказона пропионата по причине экстенсивного метаболизма первого прохода и высокого системного клиренса, опосредованного цитохромом P450 3A4 в кишечнике и печени. Следовательно, клинически значимые лекарственные взаимодействия, опосредованные флутиказона пропионатом, маловероятны.

В ходе исследования взаимодействия у здоровых испытуемых, используя интраназальный флутиказона пропионат и ритонавир (высокоактивный ингибитор цитохрома P450 3A4) доза 100 мг дрд увеличивала концентрации флутиказона пропионата в плазме крови в несколько сотен раз, что привело к заметно увеличенным концентрациям кортизола в сыворотке. Нет информации о таком взаимодействии с ингаляционным флутиказона пропионатом, но ожидается выраженное увеличение уровней флутиказона пропионата в плазме крови. Известны случаи синдрома Кушинга и супрессии надпочечников. Применения такой комбинации необходимо избегать за исключением случаев, когда польза превышает повышенный риск системных побочных эффектов глюкокортикоида.

В ходе небольшого исследования у здоровых добровольцев более слабый ингибитор CYP3A кетоконазол увеличивал воздействие флутиказона пропионата после однократной ингаляции на 150%. Это привело к более выраженному снижению уровня кортизола в плазме крови по сравнению с применением только флутиказона пропионата. Также ожидается, что совместное применение с другими сильнодействующими ингибиторами CYP3A, такими как итраконазол, увеличит системное воздействие флутиказона пропионата и риск системных побочных эффектов. Рекомендуется соблюдать осторожность, а долгосрочного лечения такими лекарственными средствами необходимо избегать, если возможно.

Салметерол

Сильнодействующие ингибиторы CYP3A4

Совместное применение кетоконазола (400 мг перорально один раз в день) и ингаляционного салметерола (50 мкг два раза в день) у 15 здоровых испытуемых в течение 7 дней привело к значительному увеличению уровня салметерола в плазме крови (C_{max} в 1,4 раза, а AUC - в 15 раз). Это может привести к увеличению частоты возникновения других системных эффектов салметерола (например, удлинение интервала QTc и учащенное сердцебиение) по сравнению с лечением салметеролом или кетоконазолом по отдельности (см. раздел 4.4).

Не отмечалось клинически значимого воздействия на артериальное давление, частоту сердечных сокращений, уровни глюкозы и калия в крови. Совместное применение с кетоконазолом не увеличило период полувыведения салметерола или аккумуляцию салметерола после многократного применения.

Необходимо избегать совместного применения с кетоконазолом за исключением случаев, когда польза перевешивает потенциально повышенный риск системных побочных эффектов салметерола. Вероятно, имеется аналогичный риск взаимодействия с другими сильнодействующими ингибиторами CYP3A4 (например, итраконазол, телитромицин, ритонавир).

Умеренные ингибиторы CYP 3A4

Совместное применение эритромицина (500 мг перорально, три раза в день) и ингаляционного салметерола (50 мкг два раза в день) 15 здоровыми испытуемыми в течение 6 дней привело к небольшому, но статистически незначимому увеличению воздействия салметерола (C_{max} в 1,4 раза и AUC в 1,2 раза). Совместное применение с эритромицином не ассоциировалось с какими-либо серьезными нежелательными явлениями.

4.6 Беременность и кормление грудью

Репродуктивная функция

Нет данных о воздействии на репродуктивную функцию человека. Тем не менее, исследования на животных не указали на какие-либо воздействия салметерола или флутиказона пропионата на репродуктивную функцию.

Беременность

Умеренное количество данных о беременных женщинах (от 300 до 1000 исходов беременностей) не указывает на мальформационную или фето/неонатальную токсичность салметерола и флутиказона пропионата. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность после введения агонистов β_2 -адренорецепторов и глюкокортикостероидов.

Назначение препарата Салмерикс беременным женщинам может рассматриваться, только если ожидаемая польза для матери перевешивает любой возможный риск для плода.

При лечении беременных женщин должна использоваться наименьшая эффективная доза флутиказона пропионата, необходимая для поддержания адекватного контроля астмы.

Кормление грудью

Неизвестно, выделяются ли салметерол и флутиказона пропионат, а также их метаболиты в грудное молоко.

Исследования указывают на то, что салметерол, флутиказона пропионат и их метаболиты выделяется в молоко крыс.

Риск для новорожденных/младенцев на грудном вскармливании не может быть исключен. Должно быть принято решение прекратить кормление грудью или прекратить лечение препаратом Салмерикс, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу лечения для женщины.

4.7 Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами

Не проводилось исследований с целью изучения влияния на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами.

4.8 Побочные эффекты

Поскольку препарат Салмерикс содержит салметерол и флутиказона пропионат, можно ожидать нежелательных реакций такого же типа и тяжести, что при применении каждого из соединений по отдельности. Не отмечается дополнительных нежелательных явлений после совместного применения двух соединений.

Нежелательные явления, которые ассоциируются с комбинацией салметерол/флутиказона пропионат приводятся ниже по классу системы органов и частоте. Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$) и неизвестно (не может быть оценено на основе имеющихся данных). Частота возникновения основана на данных клинических исследований. Частота возникновения при применении плацебо не учитывалась.

Класс системы органов	Нежелательное явление	Частота
Инфекции и инвазии	Кандидоз полости рта и горла Пневмония Бронхит	Часто Часто ^{1,3} Часто ^{1,3}
Нарушения иммунной системы	Реакции гиперчувствительности со следующими проявлениями: Кожные реакции гиперчувствительности Ангioneвротический отек (главным образом лица и ротоглотки) Респираторные симптомы (диспноэ) Респираторные симптомы (бронхоспазм) Анафилактические реакции, включая анафилактический шок	Нечасто Редко Нечасто Редко Редко
Эндокринные нарушения	Синдром Кушинга, кушингоидные признаки, супрессия надпочечников, задержка роста у детей и подростков,	Редко ⁴

	снижение минеральной плотности костной ткани	Часто
Нарушения обмена веществ и питания	Гипокалиемиия	Часто ⁴
	Гипергликемия	Нечасто ⁴
Психические расстройства	Беспокойство	Нечасто
	Изменения поведения, включая психомоторную гиперактивность и раздражительность (преимущественно у детей) Депрессивный синдром, агрессия (преимущественно у детей)	Редко Неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Очень часто ¹
	Тремор	Нечасто
Нарушения со стороны органов зрения	Катаракта	Нечасто
	Глаукома	Редко ⁴
Нарушения со стороны сердца	Учащенное сердцебиение	Нечасто
	Тахикардия	Нечасто
	Аритмии сердца (включая наджелудочковую тахикардию и экстрасистолы).	Редко
Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения	Назофарингит	Очень часто ^{2,3}
	Раздражение в горле	Часто
	Хрипота/дисфония	Часто
	Синусит	Часто ^{1,3}
	Парадоксальный бронхоспазм	Редко ⁴
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Кровоподтек	Часто ^{1,3}
Нарушения со стороны мышечно-скелетной системы и соединительных тканей	Мышечные судороги	Часто
	Травматические переломы	Часто ^{1,3}
	Артралгия	Часто
	Миалгия	Часто

¹ Часто в группе плацебо
² Очень часто в группе плацебо
³ Зарегистрировано в ходе 3-летнего исследования ХОБЛ
⁴ См. раздел 4.4

Описание отдельных неблагоприятных реакций

Сообщается о фармакологических побочных эффектах лечения β₂-агонистом, таких как тремор, учащенное сердцебиение и головная боль, но они имеют тенденцию быть временными, а их количество снижается при продолжении регулярного применения.

По причине наличия компонента флутиказона пропионат у некоторых пациентов может отмечаться хрипота и кандидоз полости рта и горла. Хрипоты и случаев кандидоза можно избежать посредством полоскания рта после применения препарата. Симптоматический кандидоз может быть вылечен при помощи противогрибковых средств для местного применения, при этом, не прекращая лечения препаратом Салмерикс.

Дети

Возможные системные эффекты включают синдром Кушинга, кушингоидные признаки, супрессию надпочечников и задержку роста у детей и подростков (см. раздел 4.4). У детей также может отмечаться беспокойство, нарушения сна и изменения поведения, включая гиперактивность и раздражительность.

4.9 Передозировка

В ходе клинических испытаний не было получено данных о передозировке препаратом Салмерикс, тем не менее, данные о передозировке обеими лекарственными средствами по отдельности приводятся ниже.

Признаками и симптомами передозировки салметеролом являются тремор, головная боль и тахикардия. Предпочитаемым противоядием являются кардиоселективные β -блокаторы, которые должны использоваться с осторожностью у пациентов с наличием бронхоспазма в анамнезе. Если необходимо прекратить применение препарата Салмерикс по причине передозировки бета-агонистом, необходимо определить подходящую замену стероидной терапии. Кроме того, может развиваться гипокалиемия, при этом необходимо подобрать средство для восполнения калия.

Острая передозировка: Ингаляция доз флутиказона пропионата, превышающих рекомендуемые, может привести к временному подавлению функции надпочечной железы. В таких случаях не требуется неотложная помощь, поскольку функция надпочечной железы восстанавливается в течение нескольких дней, что подтверждается измерениями уровня кортизола в плазме крови.

Хроническая передозировка ингаляционным флутиказона пропионатом: см. раздел 4.4: **риск супрессии надпочечников:** Может потребоваться мониторинг резерва надпочечной железы. В случае передозировки флутиказона пропионатом лечение препаратом Салмерикс может быть продолжено в дозе, необходимой для контроля симптомов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Адренергические и прочие средства, применяемые ингаляционно для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Код АТХ: R03AK06

Механизм действия:

Салмерикс содержит салметерол и флутиказона пропионат, которые обладают различными механизмами действия. Соответствующие механизмы действия обоих лекарственных средств приведены ниже:

Салметерол:

Салметерол является селективным агонистом β_2 -адренорецепторов пролонгированного действия (12 часов) с длинной боковой цепью, которая связывается с экзо-сайтом рецептора.

Салметерол обеспечивает бронходилатацию большей продолжительности, которая сохраняется в течение, по крайней мере, 12 часов, по сравнению с рекомендуемыми дозами традиционных β_2 -агонистов быстрого действия.

Флутиказона пропионат:

Флутиказона пропионат при ингаляционном применении в рекомендуемых дозах оказывает противовоспалительное действие глюкокортикоида в легких, что приводит к облегчению симптомов и обострения астмы, без каких-либо нежелательных явлений, отмечаемых при системном применении кортикостероидов.

5.2 Фармакокинетические свойства

При ингаляционном применении салметерола и флутиказона пропионата в комбинации фармакокинетика каждого компонента соответствует тому, что отмечается при применении этих лекарственных средств по отдельности. Следовательно, с точки зрения фармакокинетики, каждый компонент может рассматриваться отдельно.

Салметерол:

Салметерол оказывает местное действие в легких, следовательно, уровни в плазме крови не являются показателем терапевтических эффектов. Кроме того, имеются только ограниченные данные относительно фармакокинетики салметерола в связи с техническими сложностями количественного определения лекарственного средства в плазме крови по причине низких концентраций (примерно 200 пикограмм/мл или меньше), достигаемых после ингаляционного применения терапевтических доз.

Флутиказона пропионат:

Абсолютная биодоступность разовой дозы ингаляционного флутиказона пропионата варьируется у здоровых испытуемых от примерно 5 до 11% от номинальной дозы в зависимости от используемого ингаляционного устройства. У пациентов с астмой или ХОБЛ отмечается еще меньшая степень системного воздействия ингаляционного флутиказона пропионата.

Системное поглощение происходит, главным образом, легкими и изначально является быстрым, а затем пролонгированным. Оставшаяся часть ингаляционной дозы может быть проглочена, но минимально увеличивает системное воздействие по причине низкой растворимости в воде и пресистемного метаболизма, в результате чего пероральная доступность составляет менее 1%. Отмечается линейное увеличение системного воздействия при увеличении ингаляционной дозы.

Распределение, метаболизм и выведение флутиказона пропионата характеризуется высоким клиренсом из плазмы крови (1150 мл/мин), большим объемом распределения при равновесной концентрации (примерно 300 л) и конечным периодом полувыведения примерно 8 часов.

Связывание с белками плазмы составляет 91%.

Флутиказона пропионат очень быстро выводится из большого круга кровообращения. Основным метаболическим путем является метаболизм до неактивной карбоновой кислоты под действием фермента СУР3А4 цитохрома Р450. Другие неидентифицированные метаболиты также обнаруживаются в фекалиях.

Почечный клиренс флутиказона пропионата ничтожно мал. Менее 5% дозы выделяется с мочой, главным образом, в виде метаболитов. Основная часть дозы выделяется с фекалиями в виде метаболитов и неизмененного лекарственного средства.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**6.1 Срок годности**

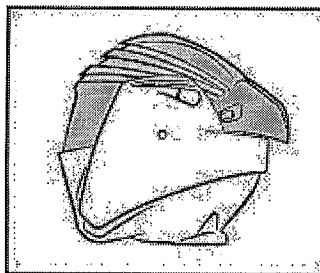
2 года. Не использовать после истечения срока годности.

6.2 Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C, в недоступном для детей месте.

6.3 Упаковка

Блистер из ОПА/алюминий/ ПВХ/алюминий/ПЭТФ/бумага, помещенный в ингалятор с мундштуком и счетчиком доз. 1 ингалятор содержит 60 доз. Ингалятор упаковывается в картонную коробку вместе с листком-вкладышем лекарственного средства.

6.4 Инструкции по применению

9045 - 2021

- Устройство содержит блистеры, содержащие Салмерикс в виде порошка.
- Счетчик сверху устройства указывает, сколько доз осталось. Он считает до 0. Цифры от 5 до 0 будут красного цвета, чтобы предупредить о том, что осталось несколько доз. Когда счетчик показывает цифру 0, ингалятор пуст.

Ингаляционное устройство содержит 60 доз препарата Салмерикс.

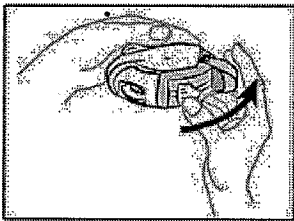
Использование ингалятора

Для использования устройства для ингаляции следуйте следующим инструкциям:



1. Открытие:

- Чтобы открыть ингалятор, удерживайте наружный корпус в одной руке и разместите большой палец другой руки в полости крышки.
- Полностью отведите большой палец от себя. Вы услышите щелчок.

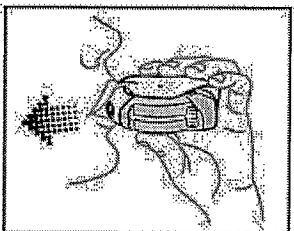


2. Заправка дозы:

- Удерживайте ингалятор с мундштуком, направленным к вам. Вы можете держать его в правой или левой руке.
- Отведите рычажок от себя до упора. Вы услышите щелчок - это означает, что доза лекарственного средства помещена в мундштук.

Устройство для ингаляции готово к использованию.

Каждый раз, когда оттягивается рычажок, блистер внутри устройства открывается, и порошок готов к вдыханию. **Не играйтесь с рычажком, поскольку он вскрывает блистеры и расходует лекарственное средство.**

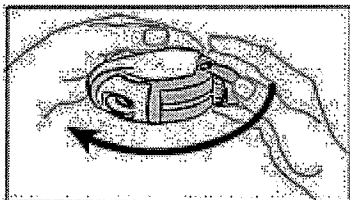


3. Ингаляция:

Перед ингаляцией лекарственного средства внимательно прочитайте следующие инструкции.

- Удерживайте устройство вдали от рта.
- Помните, что нельзя держать ингалятор мундштуком вниз. Это предотвратит рассыпание дозы.
- Выдохните настолько полно, насколько это удобно.
- Не выдыхайте внутрь ингалятора.
- Обхватите мундштук губами; вдохните ровно и глубоко через ингалятор, не через нос.
- Достаньте ингалятор изо рта. Задержите дыхание на 10 секунд или дольше, если возможно. Медленно выдохните.
- После этого сполосните рот водой и выплюньте. Это поможет предотвратить кандидоз полости рта и охриплость голоса.

9045 - 2021

4. Закрытие:

- Чтобы закрыть ингалятор, разместите большой палец в полости крышки, полностью сдвиньте палец назад к себе.
- Вы услышите щелчок.
- Рычажок вернется в свое исходное положение.
- Ингалятор снова готов к использованию.

Очистка ингалятора

Для очистки протрите мундштук устройства сухой тканью.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИИ

ЗАО «ИНТЕЛИ ГЕНЕРИКС НОРД»

ул. Шейминишкю 3, 09312 Вильнюс, Литовская Республика

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ЦЕЛОН ФАРМА С.А.

ул. Огородова 2А, Келпин, 05-092 Ломянки, Польша