

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ИНСТРУКЦИЯ  
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

**Салтиказон® - натив**

**Регистрационный номер:** ЛП-003400

**Торговое название:** Салтиказон® - натив

**Группировочное наименование:** Салметерол + Флутиказон (Salmeterol + Fluticasone)

**Лекарственная форма:** порошок для ингаляций дозированный

**Состав на одну капсулу:**

<u>Активное вещество:</u>	50 мкг+100 мкг	50 мкг+250 мкг	50 мкг+500 мкг
Салметерола ксинафоат	72,5 мкг	72,5 мкг	72,5 мкг
(в пересчете на салметерол)	50 мкг	50 мкг	50 мкг
Флутиказона пропионат	100 мкг	250 мкг	500 мкг

Вспомогательные вещества:

Натрия бензоат	2,0 мг	2,0 мг	2,0 мг
Лактозы моногидрат	до 12,0 мг	до 12,0 мг	до 12,0 мг

Капсулы желатиновые

*корпус капсулы:*

- азорубин	-	-	0,0016 %
- бриллиантовый черный	-	-	0,0958 %
- патентованный синий	-	-	0,1643 %
- хинолиновый желтый	-	-	1,1496 %
- титана диоксид	2 %	2 %	1,3333 %
- желатин	до 100 %	до 100 %	до 100 %

*крышечка капсулы:*

- индигодин	-	0,3 %	-
- железа оксид желтый	-	1,7143 %	-
- азорубин	-	-	0,0016 %
- бриллиантовый черный	-	-	0,0958 %
- патентованный синий	-	-	0,1642 %
- хинолиновый желтый	-	-	1,1496 %
- титана диоксид	2 %	1 %	1,3333 %
- желатин	до 100 %	до 100 %	до 100 %

**Описание:**

*Дозировка 50 мкг+100 мкг:* твердые желатиновые капсулы № 3, корпус белого цвета, крышечка белого цвета.

*Дозировка 50 мкг+250 мкг:* твердые желатиновые капсулы № 3, корпус белого цвета, крышечка зеленого цвета.

*Дозировка 50 мкг+500 мкг:* твердые желатиновые капсулы № 3, корпус зеленого цвета, крышечка зеленого цвета.

Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** бронходилатирующее средство комбинированное (бета<sub>2</sub>-адреномиметик селективный + глюкокортикостероид местный).

**Код АТХ:** R03AK06

**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

*Салтиказон®- натив* - комбинированный препарат, содержащий 2 активных компонента: салметерола ксинафоат и флутиказона пропионат, обладающих разными механизмами действия. Салметерол предотвращает возникновение симптомов бронхоспазма, флутиказон улучшает легочную функцию и предотвращает обострение. *Салтиказон®- натив* благодаря удобному режиму дозирования может быть альтернативой для пациентов, которые одновременно получают агонист бета<sub>2</sub>-адренорецепторов и ингаляционный глюкокортикостероид (ГКС), используя разные ингаляторы.

*Салметерол* - это селективный длительно действующий (до 12 часов) агонист бета<sub>2</sub>-адренорецепторов, имеющий в своей структуре длинную боковую цепь, которая связывается с наружным доменом рецептора.

Фармакологические свойства салметерола обеспечивают защиту от индуцируемой гистамином бронхоконстрикции и более длительную бронходилатацию (продолжительностью не менее 12 часов), чем агонисты бета<sub>2</sub>-адренорецепторов короткого действия.

Салметерол является сильным и длительно действующим ингибитором высвобождения из легочной ткани человека медиаторов тучных клеток, таких как гистамин, лейкотриены и простагландин D<sub>2</sub>.

Салметерол угнетает раннюю и позднюю фазы ответа на ингаляционные аллергены. Ингибирование поздней фазы ответа сохраняется в течение более 30 часов 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 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, снижению частоты обострений бронхиальной астмы. Флутиказон не вызывает нежелательных явлений, которые наблюдаются при системном приеме глюкокортикостероидов.

При длительном применении ингаляционного флутиказона суточная секреция гормонов коры надпочечников остается в пределах нормы, как у взрослых, так и у детей даже при использовании максимальных рекомендуемых доз. После перевода пациентов, получающих другие ингаляционные ГКС, на прием флутиказона 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. При длительном применении флутиказона 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, вызванного предшествующей терапией, может сохраняться в течение длительного времени).

#### ***Фармакокинетика***

Нет данных, свидетельствующих, что при совместном ингаляционном введении салметерол и флутиказон влияют на фармакокинетику друг друга, и поэтому фармакокинетические характеристики каждого компонента препарата *Салтиказон®-натив* можно рассматривать по отдельности.

#### ***Всасывание***

Салметерол действует местно, в легочной ткани, поэтому его содержание в плазме крови не является показателем терапевтических эффектов. Данные о его фармакокинетике весьма ограничены вследствие технических проблем: при ингаляции в терапевтических дозах его максимальная концентрация в плазме крови крайне низка (около 200 пг/мл и ниже). После регулярных ингаляций салметерола 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 наблюдалось неблагоприятных воздействий при

длительном регулярном применении (в течение более 12 месяцев) у пациентов с обструкцией дыхательных путей.

Абсолютная биодоступность ингаляционного флутиказона у здоровых людей варьирует в зависимости от используемого ингалятора: при введении комбинации салметерола и флутиказона с помощью ингалятора она составляет 5,5 %. У пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) наблюдаются более низкие концентрации флутиказона в плазме крови. Системная абсорбция происходит преимущественно через легкие. Вначале она 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 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 в плазме крови.

#### *Распределение*

Нет данных о распределении салметерола.

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

#### *Метаболизм*

Имеются данные, что салметерол экстенсивно метаболизируется под действием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 до  $\alpha$ -гидроксисалметерола путем алифатического окисления.

Флутиказон 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, поскольку в таких ситуациях возможно повышение содержания последнего в плазме.

#### *Выведение*

Нет данных относительно выведения салметерола.

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

### **Показания к применению**

**Салтиказон<sup>®</sup> - натив** предназначен для регулярного лечения *бронхиальной астмы*, если показана комбинированная терапия бета<sub>2</sub>-адреномиметиком длительного действия и ингаляционным глюкокортикостероидом:

- пациентам с недостаточным контролем заболевания на фоне постоянной монотерапии ингаляционными глюкокортикостероидами при периодическом использовании бета<sub>2</sub>-адреномиметика короткого действия;
- пациентам с адекватным контролем заболевания на фоне терапии ингаляционным глюкокортикостероидом и бета<sub>2</sub>-адреномиметиком длительного действия;
- в качестве стартовой поддерживающей терапии у пациентов с персистирующей бронхиальной астмой при наличии показаний к назначению глюкокортикостероидов для достижения контроля над заболеванием.

**Салтиказон<sup>®</sup> - натив** предназначен для поддерживающей терапии при ХОБЛ у пациентов со значением объема форсированного выдоха (ОФВ<sub>1</sub>) < 60 % от должных величин (до ингаляции бронходилататора) и повторными обострениями в анамнезе, у которых выраженные симптомы заболевания сохраняются, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Детский возраст до 4-ех лет.

### **С осторожностью**

Как и все другие ингаляционные препараты, содержащие ГКС, **Салтиказон<sup>®</sup> - натив** следует применять с осторожностью пациентам с острым или латентным туберкулезом легких.

**Салтиказон<sup>®</sup> - натив** следует применять с осторожностью при тиреотоксикозе, грибковых, вирусных или бактериальных инфекциях органов дыхания.

При приеме любых препаратов группы симпатомиметиков, особенно при превышении терапевтических доз, возможно развитие таких сердечно-сосудистых явлений, как увеличение систолического артериального давления и частоты сердечных сокращений. По этой причине **Салтиказон<sup>®</sup> - натив** следует с осторожностью назначать пациентам, с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца (ИБС), идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, неконтролируемая артериальная гипертензия, удлинение интервала QT на ЭКГ), в том числе с аритмиями, такими как суправентрикулярная тахикардия и экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий.

**Салтиказон® - натив** следует с осторожностью назначать пациентам с гипокалиемией, так как все симпатомиметические препараты в дозировках, превышающих терапевтические, могут вызвать транзиторное снижение концентрации калия ( $K^+$ ) в плазме крови.

**Салтиказон® - натив** следует применять с осторожностью у лиц с аллергической реакцией на лактозу и молочный белок в анамнезе (остаточные количества белка могут входить в состав лактозы), так как возможно частичное проглатывание препарата при ингаляции (препарат содержит лактозу).

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 больным сахарным диабетом следует применять **Салтиказон® - натив** с осторожностью.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Беременным женщинам и женщинам в период грудного вскармливания и следует назначать препарат **Салтиказон® - натив** только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для плода или ребенка.

Недостаточно данных о применении салметерола и флутиказона при беременности и в период грудного вскармливания.

#### *Беременность*

Репродуктивная токсичность салметерола и флутиказона изучалась во время доклинических исследований. Избыточная системная концентрация активного бета<sub>2</sub>-адреностимулятора и ГКС оказывает влияние на плод.

Обширный опыт клинического применения препаратов данного класса свидетельствует, что при использовании терапевтических доз описанные эффекты не являются клинически значимыми. Салметерол и флутиказон не обладают генотоксичностью.

#### *Период грудного вскармливания*

Концентрация салметерола и флутиказона в плазме крови после вдыхания препарата в терапевтических дозах крайне низка, поэтому их концентрация в грудном молоке должна быть такой же низкой. Это подтверждается исследованиями на животных, в молоке которых измерялись низкие концентрации салметерола и флутиказона. Нет данных о концентрации салметерола и флутиказона в грудном молоке женщин в период грудного вскармливания.

### **Способ применения и дозы**

**Салтиказон® - натив** предназначен только для ингаляций.

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

Врач должен регулярно оценивать эффективность лечения пациента.

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

### ***Бронхиальная астма***

Дозу препарата ***Салтиказон® - натив*** следует снижать до самой низкой дозы, обеспечивающей эффективный контроль симптомов.

Если прием препарата ***Салтиказон® - натив*** 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 ***Салтиказон® - натив***, которая содержит дозу флутиказона, соответствующую тяжести его заболевания.

Если терапия ингаляционными ГКС не обеспечивает адекватный контроль над заболеванием, то их замена на ***Салтиказон® - натив*** 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 ***Салтиказон® - натив*** может позволить снизить дозу ГКС, необходимую для контроля течения заболевания. Если пациент не получает соответствующую терапию, принимая только ингаляционные ГКС, то их замена на препарат ***Салтиказон® - натив*** в дозе, терапевтически эквивалентной дозе вводимых ГКС, может улучшить контроль течения *бронхиальной астмы*.

### ***Рекомендуемые дозы:***

Одна ингаляция (50 мкг салметерола и 100 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки,  
или

одна ингаляция (50 мкг салметерола и 250 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки,  
или

одна ингаляция (50 мкг салметерола и 500 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки.

У взрослых при удвоении дозы на фоне применения любой формы выпуска препарата ***Салтиказона® - натив*** на протяжении 14 дней сохраняется такая же безопасность и переносимость, как при регулярном использовании препарата по одной ингаляции два раза в сутки. Удваивать дозу можно в тех случаях, когда пациентам необходима дополнительная краткосрочная (до 14 дней) терапия ингаляционными кортикостероидами.

### ***Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)***

Для взрослых пациентов максимальная рекомендуемая доза составляет 1 ингаляцию (50 мкг салметерола и 500 мкг флутиказона) 2 раза в сутки.

#### *Особые группы пациентов*

Нет необходимости снижать дозу препарата **Салтиказон® - натив** у пожилых пациентов, а также у пациентов с нарушениями функции почек или печени.

#### **Инструкция по проведению ингаляций**

Для того чтобы обеспечить правильное применение препарата, применять его следует только с помощью ингалятора «Инхалер CDM®». *Ингалятор порошковый «Инхалер CDM®»* - пластиковое устройство с подвижной верхней частью и с выдвигающимся отсеком для капсулы, высотой около 6 см.

Капсулы предназначены только для ингаляционного применения и не предназначены для проглатывания.

Вынимать капсулу из ячейковой упаковки следует непосредственно перед применением.

#### *Инструкция по применению ингалятора «Инхалер CDM®»*

«Инхалер CDM®» — это однодозовый ингалятор, позволяющий дозировать и вдыхать препарат в очень маленьких дозах. **Салтиказон® - натив** попадает в дыхательные пути пациента вместе с потоками воздуха при выполнении активного вдоха через мундштук.

«Инхалер CDM®» очень прост в применении. Необходимо следовать пошаговой инструкции, приведенной ниже:

#### **Шаг 1.**

Снимите прозрачный колпачок с устройства «Инхалер CDM®», как показано на рис. 1.

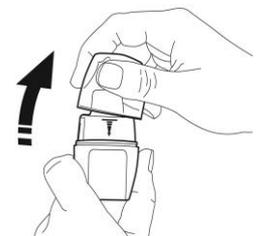


Рис. 1

#### **Шаг 2.**

Крепко держите устройство одной рукой, указательным и большим пальцами другой руки откройте отсек для капсулы, как показано на рис. 2. Для этого нажмите указательным пальцем на PUSH в подвижной части ингалятора «Инхалер CDM®», сдвигая ее в противоположную сторону.

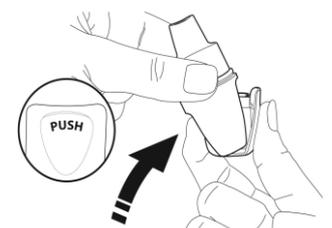


Рис. 2

**Шаг 3.**

Удерживая устройство одной рукой, вставьте капсулу с препаратом в гнездо отсека (рис. 3).

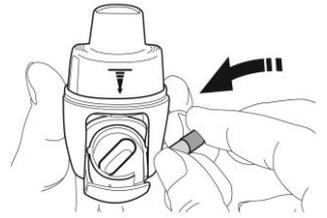


Рис. 3

**Шаг 4.**

Убедитесь, что капсула правильно вставлена в гнездо (рис. 4).



Рис. 4

**Шаг 5.**

Удерживая «Инхалер CDM®» в вертикальном положении, закройте отсек, нажав большим пальцем в обратном направлении до упора, пока не будет слышен щелчок (рис. 5).

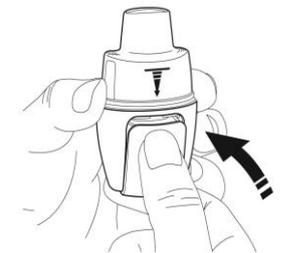


Рис. 5

**Шаг 6.**

Держите устройство «Инхалер CDM®» строго вертикально (рис. 6).



Рис. 6

**Шаг 7.**

Приведите его в рабочее состояние, как показано на рис. 7. Для этого с усилием нажмите на мундштук так, чтобы стрелка, нанесенная на корпус, скрылась за границами нижней части устройства до верхней линии. Затем отпустите мундштук для возврата его в первоначальное положение. Тем самым Вы проколете капсулу, открыв доступ лекарственному препарату в просвет мундштука.

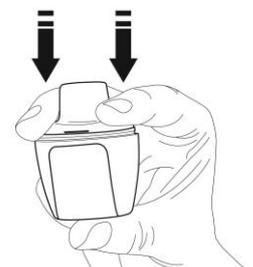


Рис. 7

**Шаг 8.**

*Внимание:* перед проведением ингаляции следует выдохнуть (рис. 8). *Не выдыхайте через мундштук!*



Рис. 8

**Шаг 9.**

Осторожно сожмите мундштук устройства «Инхалер CDM®» зубами, плотно обхватите его губами и сделайте глубокий и сильный вдох через рот (рис. 9). Вы услышите вибрирующий звук внутри отсека для капсулы, издаваемый капсулой при вращении и рассеивании препарата.

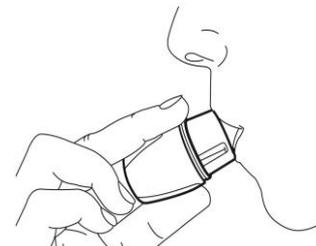


Рис. 9

Задержите дыхание приблизительно на 10 секунд или дольше, насколько возможно. Удалите ингалятор изо рта. Сделайте медленный выдох. Затем дышите нормально.

*Мундштук нельзя жевать и сильно сжимать зубами!*

Повторите шаги 6-9 снова, для гарантированного вдыхания дозы препарата.

**Шаг 10.**

После проведения ингаляции откройте отсек для капсулы, *удалите пустую капсулу*, и затем закройте его, как показано на рис. 5.

*Внимание:*

При проведении ингаляции *постарайтесь не закрывать отверстия*, расположенные на боковых сторонах мундштука. Это может препятствовать свободному движению воздуха внутри ингалятора, тем самым уменьшается рассеивание содержимого капсулы.

*Не нажимайте на мундштук при вдыхании препарата.* Это может блокировать движение капсулы.

*Всегда после использования плотно закрывайте «Инхалер CDM®» колпачком*, это позволит сохранить мундштук в чистоте.

Регулярно (раз в неделю) следует очищать мундштук снаружи сухой тканью.

**Побочное действие**

Все нежелательные реакции, представленные ниже, характерны для действующих веществ — салметерола и флутиказона в отдельности. Дополнительные побочные эффекты при одновременном применении двух компонентов препарата не отмечены.

Частота возникновения побочных реакций оценивается следующим образом: возникающие

«очень часто» – > 10 %; «часто» – > 1 % и – < 10 %, «нечасто» – > 0,1% – < 1 %, «редко» – > 0,01 – < 0,1%, «очень редко» – < 0,01%, включая отдельные сообщения, «частота неизвестна» (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* *часто* - кандидоз ротовой полости и глотки, пневмония (у пациентов с ХОБЛ); *редко* - кандидоз пищевода.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* *нечасто* - кожные реакции гиперчувствительности (в том числе кожная сыпь), одышка; *редко* - анафилактические реакции, ангионевротический отек (главным образом, отек лица и ротоглотки), бронхоспазм.

*Нарушения со стороны эндокринной системы:* *редко* – синдром Кушинга, кушингоидные симптомы, угнетение функции надпочечников, снижение минеральной плотности костной ткани.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* *нечасто* - гипергликемия; *очень редко* - гипокалиемия.

*Нарушения психики:* *нечасто* - тревожность, нарушения сна; *редко* - изменения в поведении, в том числе повышенная активность и раздражительность, *частота неизвестна* - депрессия.

*Нарушения со стороны нервной системы:* *очень часто* - головная боль; *нечасто* - тремор.

*Нарушения со стороны органа зрения:* *нечасто* - катаракта; *редко* – глаукома.

*Нарушения со стороны сердца:* *нечасто* - учащенное сердцебиение, 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; *редко* – парадоксальный бронхоспазм.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* *очень редко* - боль в животе, тошнота, рвота; *нечасто* - изменение вкусовых ощущений (дисгевзия).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* *нечасто* - кровоподтеки.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* *часто* - мышечные спазмы, артралгия, *частота неизвестна* – миалгия, переломы костей.

### **Передозировка**

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

### *Симптомы*

Ожидаемые симптомы и признаки передозировки салметерола типичны для чрезмерной бета<sub>2</sub>-адренергической стимуляции и включают тремор, головную боль, тахикардию, повышение систолического артериального давления и гипокалиемию.

Острая передозировка флутиказона 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 комбинации салметерола с флутиказоном 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, входящего в состав препарата **Салтиказон<sup>®</sup> - натив**.

### *Лечение*

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

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

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

В обычных ситуациях ингаляции флутиказона сопровождаются низкими концентрациями его в плазме крови вследствие интенсивного метаболизма при «первом» прохождении и высокого системного клиренса под влиянием изофермента СYP3A4 системы цитохрома P450 в кишечнике и печени. Благодаря этому клинически значимые взаимодействия с участием флутиказона маловероятны.

Ритонавир — высокоактивный ингибитор изофермента СYP3A4 — может вызывать резкое повышение концентрации флутиказона в плазме, вследствие чего существенно снижаются концентрации сывороточного кортизола. Имеются сообщения о клинически значимых

лекарственных взаимодействиях у пациентов, которые одновременно получали флутиказон (интраназально или ингаляционно) и ритонавир. Эти взаимодействия вызывали системные побочные эффекты, свойственные ГКС, такие как синдром Кушинга и угнетение функции надпочечников. Учитывая сказанное, следует избегать одновременного применения флутиказона и ритонавира, кроме тех случаев, когда потенциальная польза для пациента превышает риск системных побочных эффектов ГКС.

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

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 моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты увеличивают риск развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

**Салтиказон<sup>®</sup> - натив** совместим с кромоглициевой кислотой.

#### **Особые указания**

**Салтиказон<sup>®</sup> - натив** не предназначен для облегчения острых симптомов, поскольку в таких случаях следует применять быстро- и короткодействующий ингаляционный бронходилататор (например, сальбутамол). Пациентов необходимо проинформировать о том, чтобы они всегда имели под рукой препарат для купирования острых симптомов.

Комбинация салметерола с флутиказоном может использоваться для начальной поддерживающей терапии у пациентов с персистирующей *бронхиальной астмой* (ежедневное возникновение симптомов или ежедневное использование средств для купирования приступов) при наличии показаний к назначению глюкокортикостероидов и при определении приблизительной их дозировки.

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

Внезапное и усиливающееся ухудшение контроля *бронхиальной астмы* представляет потенциальную угрозу жизни, и в таких ситуациях пациент также должен обращаться к врачу. Врач должен рассмотреть возможность назначения более высокой дозы ГКС. Если используемая доза препарата **Салтиказон® - натив** не обеспечивает адекватный контроль над заболеванием, пациент также должен обратиться к врачу.

Пациентам с *бронхиальной астмой* нельзя резко прекращать лечение препаратом **Салтиказон® - натив** 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. Имеются данные об увеличении частоты пневмонии у пациентов с ХОБЛ, получающих комбинацию салметерола с флутиказоном. Врачам следует помнить о возможности развития пневмонии при ХОБЛ, поскольку клиническая картина 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 Кушинга, кушингоидные черты, угнетение функции надпочечников, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракту и глаукому. Поэтому при лечении *бронхиальной астмы* важно снижать дозу до самой низкой дозы, обеспечивающей эффективный контроль над заболеванием.

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

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

Ввиду возможности угнетения надпочечников, пациентов, переведенных с пероральных ГКС на ингаляционную терапию флутиказоном, следует лечить с особой осторожностью и регулярно контролировать у них функцию коры надпочечников. При переводе пациентов с приема системных ГКС на ингаляционную терапию могут проявляться аллергические реакции (например, аллергический ринит, экзема), которые подавлялись системными ГКС. В подобных ситуациях рекомендуется проводить симптоматическое лечение

антигистаминными препаратами и/или препаратами местного действия, в том числе ГКС для местного применения.

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

У пациентов с обострением бронхиальной астмы, гипоксией необходимо контролировать концентрацию ионов калия в плазме.

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

Имеются данные о клинически значимом лекарственном взаимодействии между флутиказоном и ритонавиром, приводящем к системным эффектам ГКС, включая синдром Кушинга и подавление функции надпочечников. Поэтому рекомендуется избегать совместного применения флутиказона и ритонавира, за исключением случаев, когда потенциальная польза для пациента превышает риск, связанный с системными эффектами ГКС.

При приеме салметерола риск серьезных нежелательных реакций со стороны дыхательной системы или летального исхода у пациентов афроамериканского происхождения, предположительно, выше, чем у других пациентов. Значение фармакогенетических факторов или других причин неизвестно.

Как и другие ингаляционные препараты, *Салтиказон*<sup>®</sup> - *натив* может вызывать парадоксальный бронхоспазм, проявляющийся нарастанием одышки непосредственно после применения. В этом случае следует незамедлительно применить быстро- и короткодействующий ингаляционный бронходилататор, отменить *Салтиказон*<sup>®</sup> - *натив*, обследовать пациента и начать, при необходимости, альтернативную терапию.

Имеются сообщения о побочных реакциях, связанных с фармакологическим действием бета<sub>2</sub>-антагонистов, таких как субъективное ощущение сердцебиения. Однако данные реакции носят кратковременный характер, и их выраженность уменьшается при регулярной терапии.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Нет данных о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами. При приеме препарата *Салтиказон*<sup>®</sup> - *натив* могут развиваться такие побочные реакции как головная боль, тремор и мышечные спазмы, поэтому

необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами, а также при занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

**Форма выпуска**

Порошок для ингаляций дозированный, 50 мкг + 100 мкг, 50 мкг + 250 мкг, 50 мкг + 500 мкг.

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой многослойной и фольги алюминиевой печатной.

По 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с устройством для ингаляций или без него, инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек**

Отпускают по рецепту.