

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фликсотид Небулы / Flixotide Nebules, суспензия для ингаляций 0,5 мг/2 мл и 2 мг/2 мл

2. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ И КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

СОСТАВ на 1 ампулу (небулу):

Суспензия для ингаляций 0,5 мг/2 мл

Ингредиенты	Количество (мг/2 мл)
Активное вещество: Флутиказона пропионат (микронизированный)	0,50

Суспензия для ингаляций 2 мг/2 мл

Ингредиенты	Количество (мг/2 мл)
Активное вещество: Флутиказона пропионат (микронизированный)	2,00

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Суспензия для ингаляций 0,5 мг/2 мл и 2 мг/2 мл.

Описание: белая опалесцирующая свободно диспергируемая суспензия, свободная от видимых инородных частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

➤ *Применение у взрослых и подростков старше 16 лет*

- Профилактическое применение при тяжелой степени бронхиальной астмы у пациентов, которым требуются высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) или пероральные ГКС. При начале лечения ингаляционным флутиказоном пропионатом многие пациенты, принимающие пероральные ГКС, могут существенно снизить дозу ГКС или полностью отказаться от приема ГКС внутрь.

➤ *Применение у детей и подростков в возрасте 4 - 16 лет (только для дозировки 0,5 мг/2 мл)*

- Лечение обострения бронхиальной астмы. Последующая поддерживающая терапия может проводиться с использованием аэрозольных или порошковых ингаляторов.

Фликсотид Небулы дозировкой 2 мг/2 мл не предназначены для лечения детей и подростков до 16 лет, поэтому их не следует применять у данной категории пациентов. Имеющиеся клинические данные не позволяют дать соответствующие рекомендации по дозированию у

данной категории пациентов.

Флутиказона пропионат, назначаемый в виде ингаляций, оказывает сильное глюкокортикоидное противовоспалительное действие на легкие. Он уменьшает симптоматику и количество приступов у пациентов, ранее получавших терапию только бронходилататорами или другую профилактическую терапию. Относительно короткие эпизоды появления симптомов могут быть облегчены с помощью быстродействующих бронходилататоров, однако длительное ухудшение состояния требует незамедлительного дополнительного применения глюкокортикостероидной терапии для контроля воспаления.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Начальная доза небулизированного флутиказона пропионата должна соответствовать тяжести заболевания. В дальнейшем доза может быть увеличена до достижения контроля над заболеванием, или снижена до минимальной эффективной дозы в зависимости от индивидуального ответа на лечение.

Если пациенты обнаруживают снижение эффективности терапии короткодействующими бронходилататорами или пациентам требуется увеличивать количество ингаляций, необходимо обратиться за консультацией к лечащему врачу.

Взрослые и подростки старше 16 лет: 0.5 – 2.0 мг 2 раза в сутки.

Врачам следует иметь в виду, что суточная доза флутиказона пропионата сравнима по эффективности с вдвое большей дозой других ингаляционных стероидов, выраженной в микрограммах. Например, 100 мкг флутиказона пропионата приблизительно эквивалентны 200 мкг беклометазона дипропионата (содержащего фреон) или будесонида.

Врач должен знать о риске развития системных эффектов при применении высоких доз кортикостероидов (см. раздел 4.4, 4.8).

Доза должна быть снижена до наименьшей дозы, обеспечивающей поддержание эффективного контроля бронхиальной астмы.

Дети и подростки в возрасте 4–16 лет: 1,0 мг 2 раза в сутки.

Применяется Фликсотид Небулы дозировкой 0,5 мг/2 мл

Фликсотид Небулы дозировкой 2 мг/2 мл не предназначены для лечения детей и подростков до 16 лет, поэтому их не следует применять у данной категории пациентов. Имеющиеся клинические данные не позволяют дать соответствующие рекомендации по дозированию у данной категории пациентов.

Особые группы пациентов: лицам пожилого возраста и пациентам с нарушениями функции печени или почек коррективки дозы не требуется.

Инструкции по применению Фликсотид Небулы.

Ознакомьтесь с инструкцией производителя небулайзера.

Пакет из алюминиевой фольги, в котором находятся небулы, следует открывать непосредственно перед использованием.

Перед применением следует убедиться, что содержимое небулы хорошо перемешано. Держа небулу горизонтально за конец, на котором находится маркировка, необходимо несколько раз слегка постучать по другому концу и встряхнуть. Повторить этот процесс несколько раз до полного перемешивания содержимого. Чтобы открыть небулу, следует повернуть колпачок, который находится на верхушке.

Разведение: в случае необходимости, содержимое небул может быть разведено с помощью раствора натрия хлорида для инъекций, для облегчения введения небольших объемов либо если требуется обеспечить доставку препарата в течение длительного времени.

Неиспользованный раствор из емкости небулайзера уничтожить.

Фликсотид Небулы предназначены только для ингаляционного применения.

Лекарственное средство Фликсотид Небулы рекомендуется вводить с помощью мундштука во избежание возможных атрофических изменений на коже лица, которые могут иметь место при длительном использовании лицевой маски. При использовании лицевой маски следует защищать кожные покровы защитным кремом или тщательно умывать лицо после терапии.

Фликсотид Небулы следует вводить в виде аэрозоля из струйного небулайзера. Поскольку на доставку препарата влияют многочисленные факторы, следует придерживаться рекомендаций производителя, который выпускает небулайзеры.

Применять Фликсотид Небулы с помощью ультразвуковых небулайзеров, как правило, не рекомендуется.

Флутиказона пропионат для небулизации не должен вводиться в виде инъекций или приниматься внутрь.

Поскольку многие небулайзеры действуют на основе постоянного потока, вероятно, что небулизированный препарат попадает в окружающую среду. Поэтому Фликсотид Небулы должен применяться в хорошо проветриваемых помещениях, особенно в больницах, где несколько пациентов могут пользоваться небулайзерами одновременно.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Лечение бронхиальной астмы должно проводиться поэтапно, а ответ пациента на терапию следует оценивать клинически и путем проведения легочных функциональных тестов.

Лекарственное средство Фликсотид Небулы не показано для купирования острых приступов астмы, в подобных случаях требуется короткодействующий ингаляционный бронходилататор. Пациентов следует проинформировать о необходимости иметь при себе препарат для купирования острых приступов астмы. Фликсотид Небулы показан для регулярного ежедневного профилактического лечения.

Фликсотид Небулы не является препаратом, которым можно заменить инъекционные или пероральные кортикостероиды в неотложных состояниях (например, при астме, угрожающей жизни).

Тяжелая астма требует регулярной клинической оценки, включая проведение легочных функциональных тестов, поскольку пациенты подвержены риску тяжелых приступов и даже смерти. Увеличение потребности в применении ингаляционных агонистов бета-2-адренорецепторов короткого действия для облегчения симптомов свидетельствует об ухудшении контроля над заболеванием. Пациентам следует немедленно обратиться к врачу, если отмечается снижение эффективности бронходилататоров короткого действия или требуется применять ингаляторы чаще, чем обычно. В таких случаях рекомендуется пересмотреть план лечения пациента и рассмотреть необходимость усиления противовоспалительной терапии (например, увеличение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов или проведение курса оральными кортикостероидами). Тяжелые обострения астмы должны быть пролечены по обычным схемам.

Существуют очень редкие сообщения о повышении уровня глюкозы в крови у пациентов с наличием или без наличия в анамнезе сахарного диабета (см. раздел 4.8), и это следует учитывать при лечении больных с диабетом в анамнезе.

Ингаляционные препараты могут вызывать парадоксальный бронхоспазм, который проявляется в увеличении хрипов после приема дозы. В случае возникновения парадоксального бронхоспазма необходимо сразу же прекратить применение препарата Фликсотид Небулы, оценить состояние пациента и при необходимости назначить терапию другими лекарственными препаратами.

При длительном применении любых ингаляционных ГКС, особенно в высоких дозах, могут отмечаться системные эффекты, однако вероятность их развития значительно ниже, чем при приеме ГКС внутрь. Возможные системные эффекты включают синдром Кушинга, кушингоидные симптомы, угнетение функции надпочечников, снижение минеральной плотности костей, задержку роста у детей и подростков, и, реже, психологические и поведенческие эффекты, включающие психомоторную гиперактивность, нарушения сна, тревогу, депрессию или агрессию (преимущественно у детей). Поэтому важно проводить регулярную оценку дозы ингаляционных ГКС и снижать ее до минимальной эффективной, контролирующей течение астмы.

Длительная терапия высокими дозами ингаляционных ГКС может привести к супрессии надпочечников и развитию острого адреналового криза. Дети в возрасте < 16 лет, принимающие более высокие, чем рекомендуется, дозы флутиказона (обычно не менее 1000 мкг/сутки), относятся к группе особого риска. Ситуации, потенциально запускающие острый адреналовый криз, включают травму, хирургическое вмешательство, инфекции или любое быстрое снижение дозы препарата. Имеющиеся симптомы обычно нечеткие и могут включать анорексию, боли в животе, потерю массы тела, усталость, головную боль, тошноту, рвоту, снижение уровня сознания, гипогликемию и судороги. Следует рассмотреть дополнительный прием системных ГКС в период стресса или плановой операции.

Рекомендуется регулярно проверять рост детей, находящихся на длительном лечении ингаляционными кортикостероидами. При замедлении роста терапия должна быть пересмотрена с целью снижения доз ингаляционных ГКС до минимальной дозы, дающей эффективный контроль астмы. Кроме того, следует рассмотреть необходимость консультации у педиатра, специализирующегося в патологии легких.

Некоторые пациенты могут иметь более высокую чувствительность к действию ингаляционных кортикостероидов по сравнению с основной массой пациентов.

Применение ингаляционного флутиказона пропионата минимизирует необходимость приема оральных стероидов. Однако пациенты, перешедшие с приема пероральных кортикостероидов на ингаляционный флутиказона пропионат, в течение продолжительного времени остаются подвержены риску сниженного надпочечникового резерва. Вероятность развития побочных реакций может сохраняться. Таким пациентам может потребоваться консультация специалиста для определения степени нарушения функции надпочечников перед проведением плановых процедур. Всегда необходимо учитывать вероятность остаточной надпочечниковой недостаточности в экстренных ситуациях (медицинских или хирургических), а также при плановом вмешательстве, которое может послужить причиной стресса. При этом следует решить вопрос о необходимости дополнительного назначения ГКС.

Пациентам следует назначать дозу препарата соответствующую тяжести заболевания; доза должна быть снижена до наименьшей, эффективно контролирующей заболевание. Если контроля над астмой добиться не удалось, может понадобиться назначение системных стероидов и/или антибиотиков.

Замена системной стероидной терапии на ингаляционную иногда может демаскировать аллергические заболевания, такие как аллергический ринит или экзема, ранее контролируемые приемом системных стероидов. Эти аллергические проявления надо лечить антигистаминными средствами и / или препаратами для местного применения, в том числе кортикостероидами местного действия.

Как и при применении любых ингаляционных кортикостероидов, особого внимания

требуют пациенты с активной или латентной формой туберкулеза легких.

По данным постмаркетингового применения препарата, сообщалось о клинически значимом лекарственном взаимодействии у пациентов, которые получали флутиказона пропионат и ритонавир, что приводило к системному влиянию кортикостероидов, включая синдром Кушинга и угнетение функции надпочечников. Поэтому следует избегать одновременного применения флутиказона пропионата и ритонавира, за исключением случаев, когда польза от такого применения будет превышать риск системного влияния кортикостероидов (см. раздел 4.5).

Лечение препаратом Фликсотид Небулы не следует прекращать внезапно.

Перевод пациентов с оральных глюкокортикостероидов на Фликсотид Небулы и их последующее ведение требует особой осторожности, поскольку восстановление сниженной функции надпочечников после длительной системной стероидной терапии может потребовать значительного времени.

У пациентов, длительно получающих системные стероиды или получающих высокие дозы стероидов, может наблюдаться угнетение функции надпочечников. У таких пациентов необходимо постоянно мониторировать функцию надпочечников, а дозу системных стероидов снижать осторожно.

Постепенная отмена системных стероидов начинается приблизительно через неделю. Снижение дозы должно соответствовать уровню поддерживающей дозы системного стероида и проводиться не чаще одного раза в неделю. В общем, для поддерживающей дозы преднизолона (или эквивалента) 10 мг в сутки и менее снижение дозы не должно превышать 1 мг/сутки и проводиться не чаще одного раза в неделю. Для поддерживающей дозы преднизолона, превышающей 10 мг/сутки, может с осторожностью применяться большее снижение дозы с недельным интервалом.

Некоторые пациенты могут жаловаться на плохое самочувствие без выраженных жалоб в течение периода отмены системной терапии, несмотря на поддержание или даже при улучшении респираторной функции. Если отсутствуют объективные признаки надпочечниковой недостаточности, таким пациентам следует рекомендовать продолжать терапию ингаляционным флутиказона пропионатом и продолжать отмену системных стероидов.

Пациенты с нарушением функции надпочечников в процессе отмены оральных стероидов должны иметь при себе специальную карточку с предупреждением о необходимости дополнительного введения системного стероида в стрессовых ситуациях, таких как ухудшение приступов бронхиальной астмы, инфекции дыхательных путей, серьезные сопутствующие заболевания, хирургические вмешательства, травмы и др.

Ритонавир может существенно увеличивать концентрацию флутиказона пропионата в плазме. В этой связи следует избегать совместного применения этих препаратов, за

исключением случаев, когда потенциальная польза от применения перевешивает риск развития системных кортикостероидных побочных эффектов. Подобный риск развития системных побочных эффектов имеется при совместном назначении флутиказона пропионата с другими сильными ингибиторами СУРЗА (см. раздел 4.5)

Нарушения зрения

Применение системных или местных кортикостероидов может приводить к нарушениям зрения. При появлении затуманенного зрения или других зрительных нарушений пациенту необходимо обратиться к офтальмологу для оценки возможных причин. Они могут быть вызваны катарактой, глаукомой или редкими заболеваниями, такими как центральная серозная хориоретинопатия, о которых сообщалось после применения системных или местных кортикостероидов.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

При ингаляционном пути введения флутиказона пропионата концентрации его в плазме крови низкие вследствие активного метаболизма при первом прохождении и высокого системного клиренса в кишечнике и печени с участием ферментов системы цитохрома P450 3A4. Таким образом, клинически значимые лекарственные взаимодействия флутиказона пропионата маловероятны.

Исследование лекарственного взаимодействия при применении флутиказона пропионата интраназально у здоровых добровольцев показало, что ритонавир (высокоактивный ингибитор цитохрома P450 3A4) в дозе 100 мг 2 раза в сутки значительно (в несколько сотен раз) увеличивал концентрацию флутиказона пропионата в плазме, что, соответственно, приводило к значимому снижению концентрации кортизола в сыворотке. Отсутствует подобная информация для ингаляционного флутиказона пропионата, однако ожидается значимое увеличение флутиказона пропионата в плазме. Имеются сообщения о развитии синдрома Кушинга и угнетении функции надпочечников. Следует избегать сопутствующего применения ритонавира и флутиказона пропионата, за исключением тех случаев, когда потенциальная польза для пациента перевешивает возможный риск системных побочных эффектов глюкокортикостероидов.

В исследовании у здоровых добровольцев кетоконазол, менее сильный ингибитор цитохрома СУРЗА, повышал системную экспозицию однократной ингаляции флутиказона пропионата на 150%. Это приводило к более выраженному снижению концентрации кортизола в плазме по сравнению с флутиказона пропионатом, назначаемым отдельно. Предполагается, что одновременное назначение флутиказона пропионата с другими мощными ингибиторами СУРЗА, например, с итраконазолом, также приведет к увеличению системной экспозиции флутиказона пропионата и повышению риска системных побочных эффектов. Необходимо соблюдать осторожность и избегать длительной сопутствующей терапии подобными лекарственными средствами.

Ожидается, что применение с другими мощными ингибиторами изофермента СУРЗА4,

включая лекарственные средства, содержащие кобицистат, повысит риск развития системных побочных эффектов. Другие ингибиторы изофермента СYP3A4 вызывают ничтожно малое (эритромицин) или незначительное (кетоконазол) повышение концентрации флутиказона пропионата в плазме, которое не влечет за собой сколько-нибудь заметного снижения концентрации сывороточного кортизола. Следует избегать сочетанного применения данных лекарственных средств, за исключением случаев, когда польза от применения перевешивает возможный повышенный риск системных побочных эффектов, связанный с приемом кортикостероидов. В случае совместного применения необходимо проводить мониторинг пациентов на предмет возникновения системных побочных эффектов кортикостероидов

4.6 Фертильность, беременности и лактация

Фертильность

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

Беременность

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

Важно титровать дозу ингаляционных кортикостероидов до наименьшей, при которой достигается эффективный контроль над заболеванием. Не рекомендуется резко прекращать прием флутиказона пропионата.

Результаты ретроспективного эпидемиологического исследования не обнаружили повышенный риск возникновения серьезных врожденных пороков развития (СВПР) после воздействия флутиказона пропионата по сравнению с другими ингаляционными кортикостероидами на протяжении первого триместра беременности (см. раздел 5.1).

Репродуктивные исследования на животных показали, что при значениях системной экспозиции, превышающих наблюдаемые при применении рекомендуемых терапевтических ингаляционных доз, наблюдаются только эффекты, характерные для глюкокортикостероидов. Имеется недостаточно доказательств безопасности флутиказона пропионата при применении в период беременности. Введение глюкокортикостероидов беременным самкам животных может вызывать нарушения фетального развития, включая расщелину неба и внутриматочную задержку роста. Следует отметить, что описанные изменения у животных имели место при относительно высокой системной экспозиции. Поскольку Фликсотид Небулы доставляют флутиказона пропионат непосредственно в легкие путем ингаляции, это позволяет избежать высокой экспозиции, наблюдаемой при системном введении кортикостероидов. Поэтому существует очень малый риск появления подобных изменений у плода человека. В период беременности препарат назначается только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для плода.

Лактация

Выделение флутиказона пропионата с грудным молоком у человека не изучали. Когда после подкожного введения препарата лабораторным крысам в период лактации были получены поддающиеся измерению концентрации вещества в плазме крови, флутиказона

пропионат был также обнаружен в молоке. Однако после ингаляционного применения флутиказона пропионата в рекомендуемых дозах его концентрации в плазме крови, скорее всего, будут низкими.

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

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние флутиказона пропионата на способность управлять автомобилем и работать с механизмами отсутствует или пренебрежимо мало.

4.8 Нежелательные реакции

Нежелательные реакции перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации и встречаемости. Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$ и $< 1/10$, нечасто $\geq 1/1000$ и $< 1/100$, редко $\geq 1/10000$ и $< 1/1000$ и очень редко $< 1/10000$, включая отдельные случаи, частота не известна (не может быть оценена по имеющимся данным). Очень частые, частые и нечастые побочные реакции были выявлены в ходе клинических исследований. Редкие и очень редкие нежелательные явления определялись на основании спонтанных данных.

Инфекции и инвазии: очень часто – кандидоз рта и глотки; часто – пневмония (у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких); редко – кандидоз пищевода.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности со следующими проявлениями: нечасто – кожные реакции гиперчувствительности; очень редко – ангионевротический отек (преимущественно отек лица и ротоглотки), дыхательные нарушения (одышка и/или бронхоспазм) и анафилактические реакции.

Со стороны органов зрения: частота неизвестна – ухудшение зрения (см. раздел 4.4).

Со стороны эндокринной системы: очень редко – синдром Кушинга, кушингоидные симптомы, угнетение функции коры надпочечников, замедление роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракта, глаукома.

Со стороны обмена веществ: очень редко – гипергликемия (см. раздел 4.4).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень редко – диспепсия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: очень редко – артралгия.

Со стороны психики: очень редко – тревога, нарушения сна и поведения, включая гиперактивность и раздражительность (преимущественно у детей); частота не известна – депрессия, агрессивность (преимущественно у детей).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – охриплость голоса/дисфония; очень редко – парадоксальный бронхоспазм; частота неизвестна – носовое кровотечение.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто – ушибы.

У некоторых пациентов может развиваться охриплость голоса и кандидоз рта и глотки. В подобных случаях рекомендуется после ингаляции полоскать рот и горло водой. Для лечения симптомов кандидоза можно применять противогрибковые препараты местного действия при одновременном продолжении терапии препаратом Фликсотид Небулы.

Возможные системные эффекты включают синдром Кушинга, кушингоидные симптомы, угнетение функции коры надпочечников, замедление роста, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракту, глаукому (см. раздел 4.4).

Как и при терапии другими ингаляционными препаратами, возможно возникновение парадоксального бронхоспазма (см. раздел 4.4). Парадоксальный бронхоспазм необходимо немедленно купировать с помощью быстродействующего ингаляционного бронходилататора. В случае возникновения парадоксального бронхоспазма необходимо сразу же прекратить применение препарата Фликсотид Небулы, оценить состояние пациента и при необходимости назначить терапию другими лекарственными препаратами.

В исследовании у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, получавших Фликсотид (флутиказона пропионат) в дозе 500 мкг, зарегистрировано увеличение случаев пневмонии. Следует помнить о возможности возникновения пневмонии у таких пациентов, поскольку клинические признаки пневмонии и обострения основного заболевания могут часто совпадать.

Информирование о подозреваемых побочных реакциях

Предоставление информации о подозреваемых побочных реакциях, выявленных после регистрации, имеет большое значение, так как позволяет проводить постоянный мониторинг баланса пользы и риска лекарственного средства. Сообщить о любых подозреваемых побочных реакциях специалисты области здравоохранения могут посредством национальной системы информирования.

4.9 Передозировка

Симптомы

Острая передозировка препарата может привести к временному угнетению функции коры надпочечников, что обычно не требует экстренной терапии, так как функция коры надпочечников восстанавливается в течение нескольких дней, что подтверждается измерением уровня кортизола в плазме крови.

Однако при длительном приеме доз препарата, превышающих рекомендованные, возможно некоторое подавление функции коры надпочечников. В таких случаях может потребоваться мониторинг надпочечникового резерва. В случае передозировки флутиказона пропионатом

лечение можно продолжать в дозе, достаточной для контроля симптомов.

Лечение

Пациенты, получающие дозы, превышающие рекомендованные, должны находиться под постоянным контролем, а дозы следует снижать постепенно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакологическая группа: Прочие средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей для ингаляционного применения. Глюкокортикоиды.

Код АТХ: [R03BA05]

5.1 Фармакодинамические свойства

Флутиказона пропионат в рекомендуемых дозах для ингаляций оказывает мощное глюкокортикоидное противовоспалительное действие на легкие, что приводит к уменьшению симптоматики и частоты приступов астмы.

С целью оценки риска возникновения СВПР (серьезных врожденных пороков развития) после применения в первом триместре беременности ингаляционного ФП в виде монотерапии и комбинации салметерол-ФП по сравнению с ингаляционными кортикостероидами (ИКС), не содержащими ФП, в Великобритании было проведено наблюдательное ретроспективное эпидемиологическое когортное исследование с использованием электронных медицинских карт. В данное исследование не было включено плацебо в качестве препарата сравнения.

В когорте бронхиальной астмы у 5362 пациенток, получавших ИКС в первом триместре беременности, диагноз СВПР был установлен в 131 случае; а у 1612 (30 %) пациенток, которым проводилось лечение ФП или комбинацией салметерол-ФП, диагноз СВПР был установлен в 42 случаях. Скорректированное отношение шансов для диагноза СВПР в течение 1 года при лечении ФП по сравнению с ИКС, не содержащими ФП составило 1,1 (95 % ДИ: 0,5 - 2,3) у женщин с бронхиальной астмой умеренной степени и 1,2 (95 % ДИ: 0,7 - 2,0) у женщин с выраженной или тяжелой бронхиальной астмой. Не было выявлено каких-либо различий в риске возникновения СВПР после применения в первом триместре беременности ФП в виде монотерапии по сравнению с комбинацией салметерол-ФП. Абсолютные риски СВПР по всем стратам степени тяжести бронхиальной астмы варьировали в пределах от 2,0 до 2,9 на 100 беременностей, протекавших на фоне приема ФП, что сопоставимо с результатами исследования 15 840 беременностей без проведения терапии по поводу бронхиальной астмы в базе данных Исследований в области общей практики (2,8 случаев СВПР на 100 беременностей).

5.2 Фармакокинетические свойства

У здоровых взрослых лиц системная биодоступность небулизированного флутиказона пропионата составляет 8% в сравнении с 26% при получении флутиказона пропионата в форме дозированного аэрозоля для ингаляций. Системная абсорбция осуществляется главным образом в легких, вначале быстро, затем в течение длительного времени. Остаток

ингаляционной дозы может проглатываться. Абсолютная пероральная биодоступность крайне незначительна (< 1%) в связи с неполной абсорбцией из желудочно-кишечного тракта и значительным пресистемным метаболизмом препарата. 87-100% пероральной дозы выводится с фекалиями, из которой до 75% – в виде исходного соединения. Также имеется неактивный основной метаболит.

После внутривенного введения флутиказона пропионат распределяется по всему организму. Очень высокая скорость выведения указывает на обширный печеночный клиренс.

5.3 Данные доклинической безопасности

Результаты токсикологических исследований продемонстрировали исключительно эффекты класса лекарственных средств, типичные для сильнодействующих кортикостероидов, и исключительно при использовании в дозах, значительно превышающих предложенные для терапевтического использования. Никаких новых эффектов в рамках испытаний токсического воздействия при многократном введении, исследованиях токсического воздействия на репродуктивную функцию или тератологических исследованиях выявлено не было. Флутиказона пропионат не обладает мутагенным действием *in vitro* и *in vivo* и не демонстрирует канцерогенного воздействия у грызунов. В моделях на животных он не оказывает раздражающего и сенсибилизирующего воздействия.

По результатам исследований эмбриофетального развития у мышей и крыс при подкожном введении в дозах 45 и 100 мкг/кг соответственно (приблизительно эквивалентно 4- и 6-кратной максимальной рекомендованной суточной дозе при ингаляционном введении, составляющей 500 мкг два раза в сутки для взрослых, исходя из концентрации в плазме крови мышей и крыс, равной 486 и 710 пкг/мл, соответственно) наблюдалось токсическое воздействие на внутриутробное развитие, характерное для сильнодействующего кортикостероида, включая расщепление неба и задержку роста эмбриона и плода, при дозах, которые оказывали токсическое воздействие на организм матери. Уровень отсутствия нежелательных эффектов у крыс был связан с системной концентрацией, приблизительно в 3 раза превышающей наивысшую клиническую, исходя из концентрации в плазме крови крыс, составляющей 310 пг/мл. У кроликов снижение массы тела плода и расщепление неба наблюдались при оказывающей токсическое воздействие на организм матери подкожной дозе, равной 4 мкг/кг (менее чем в 1,4 раза превышающей максимальную рекомендованную дозу при ингаляционном введении, составляющую 500 мкг два раза в сутки, исходя из концентрации в плазме крови кроликов, равной 149 пг/мл). Однако при ингаляционном введении у крыс флутиказона пропионат не вызывал тератогенного воздействия при дозах, которые оказывали токсическое воздействие на организм матери, связанных с экспозицией, в 17 раз превышающей концентрацию у человека, достигающуюся при ингаляционном введении максимальной рекомендуемой суточной дозы, исходя из концентрации в плазме крови крыс, равной 1890 пг/мл.

В рамках исследований репродуктивной токсичности у самцов и самок крыс подкожное введение флутиказона пропионата в дозах до 50 мкг/кг/сутки (приблизительно в 6 раз выше концентрации у человека, достигающейся при ингаляционном введении максимальной

рекомендуемой суточной дозы, составляющей 500 мкг два раза в сутки (110 пг/мл), исходя из концентрации в плазме крови крыс, равной приблизительно 650 пг/мл) никаких нарушений репродуктивной функции не вызывало.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

СОСТАВ на 1 ампулу (небулу):

Суспензия для ингаляций 0,5 мг/2 мл

Вспомогательные вещества:	Количество (мг/2 мл)
Полисорбат 20	0,14
Сорбитан монолаурат	0,018
Натрия дигидрофосфат дигидрат	18,80
Динатрия гидрофосфат безводный	3,50
Натрия хлорид	9,60
Вода для инъекций	До 2,00 мл

Суспензия для ингаляций 2 мг/2 мл

Вспомогательные вещества:	Количество (мг/2 мл)
Полисорбат 20	0,16
Сорбитан монолаурат	0,020
Натрия дигидрофосфат дигидрат	18,80
Динатрия гидрофосфат безводный	3,50
Натрия хлорид	9,60
Вода для инъекций	До 2,00 мл

6.2 Несовместимость

Не применимо

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

После первого вскрытия пакета из алюминиевой фольги – 28 дней.

Использовать небулу немедленно после вскрытия.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С в местах, недоступных для детей. Защищать от прямых солнечных лучей. Не замораживать. Небулы, которые вынуты из пакета из алюминиевой фольги, следует хранить в защищенном от света месте и использовать в течение 28 дней. Использовать небулу немедленно после вскрытия.

6.5 Вид и содержимое внешней упаковки

По 2 мл препарата в ампулу из полиэтилена низкой плотности (небулу). По 5 ампул спаяно друг с другом в виде стрипа. Каждый стрип герметично запаян в пакет из ламинированной алюминиевой фольги. По 2 или 4 пакета вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Великобритания / GlaxoSmithKline Export Ltd, UK
980 Грейт Вест Роуд Брентфорд Миддлсекс TW8 9GS, Великобритания / 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.

Представительства ООО «GlaxoSmithKline Export Limited» (Великобритания) в Республике Беларусь

Минск, ул. Воронянского, 7А – 400

Тел. +375-017-3742016

Факс +375-017-3571866

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

10172/13/15/19

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 11.02.2019

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

11.2020