

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
17.01.2018 № 85
Реєстраційне посвідчення
№ UA/7547/01/01
№ UA/7547/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
18.07.2022 № 1246

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФЛІКСОТИД™ ЕВОХАЛЕР™
(FLIXOTIDE™ EVONHALER™)

Склад:

діюча речовина: флютиказону пропіонат;
1 доза містить флютиказону пропіонату 50 мкг або 125 мкг;
допоміжна речовина: пропелент HFA 134a.

Лікарська форма. Аерозоль для інгаляцій, дозований.
Основні фізико-хімічні властивості: біла або майже біла суспензія.

Фармакотерапевтична група. Протиастматичні засоби для інгаляційного застосування.
Глюкокортикоїди. Код АТХ R03B A05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Флютиказону пропіонат при інгаляційному введенні в рекомендованих дозах чинить виражену глюкокортикоїдну протизапальну дію в легенях. Це проявляється в зменшенні як симптомів, так і загострень астми при зниженні кількості та інтенсивності побічних реакцій порівняно із системним застосуванням кортикостероїдів.

Фармакокінетика.

Середня системна біодоступність Фліксотиду Евохалеру за даними досліджень на здорових добровольцях складала 28,6 %. Системна абсорбція здійснюється головним чином через дихальну систему, спочатку швидко, потім – протягом тривалого часу. Залишок інгаляційної дози може проковтнутися.

Абсолютна пероральна біодоступність є дуже незначною (< 1 %) у зв'язку з неповною абсорбцією з травного тракту й екстенсивним метаболізмом першого проходження. 87–100 % пероральної дози виводиться з фекаліями, до 75 % — у вигляді вихідного компонента, а також неактивного головного метаболіту.

Дані щодо безпеки препарату

Токсикологічні дослідження показали наявність лише типових для сильних кортикостероїдів ефектів, але в дозах, які в багато разів перевищують ті, що показані для терапевтичного застосування. У дослідженнях з вивчення впливу препарату на репродуктивну функцію та наявність тератогенних властивостей препарату нових даних виявлено не було. Флютиказону

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

пропіонат не має мутагенної активності *in vitro* та *in vivo*. У досліджах на тваринах була показана відсутність канцерогенного потенціалу у препараті, а також подразнювальних та сенсibiliзуючих властивостей.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактичне лікування бронхіальної астми

Дорослі

Легка астма: пацієнти, які потребують періодичного симптоматичного лікування бронходилататорами щоденно.

Помірна астма: пацієнти з нестабільною астмою або з погіршенням стану на тлі існуючої профілактичної терапії або терапії тільки бронходилататорами.

Тяжка астма: пацієнти з тяжкою хронічною астмою та пацієнти, залежні від системних кортикостероїдів для адекватного контролю симптомів. Після початку застосування інгаляційного флютиказону пропіонату багато таких пацієнтів зможуть істотно зменшити або повністю відмовитися від перорального застосування кортикостероїдів.

Діти

Профілактичне протиастматичне лікування, у тому числі у разі, коли не досягнуто контролю за симптомами астми на тлі вже проведеного лікування іншими протиастматичними препаратами.

Протипоказання.

Гіперчутливість до будь-якого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

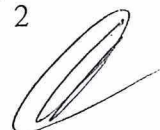
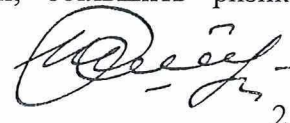
У звичайних умовах після інгаляційного введення досягаються низькі концентрації флютиказону пропіонату в плазмі крові завдяки екстенсивному метаболізму першого проходження та високому системному кліренсу препарату, опосередкованого цитохромом P450 3A4, в печінці та кишечнику. Тому імовірність клінічно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

За даними досліджень з вивчення медикаментозної взаємодії на здорових добровольцях з інтраназальним флютиказону пропіонатом було показано, що ритонавір (сильний інгібітор цитохрому P450 3A4) 100 мг 2 рази на добу може збільшувати концентрацію флютиказону пропіонату у плазмі в сотні разів, що призведе до істотного зменшення концентрації кортизолу в сироватці крові. Інформації щодо такої взаємодії з інгаляційним флютиказону пропіонатом недостатньо, але зазначене підвищення концентрації флютиказону пропіонату у плазмі крові може спостерігатися. Також надходили повідомлення щодо розвитку синдрому Кушинга та пригнічення надниркових залоз. Слід уникати одночасного застосування флютиказону пропіонату та ритонавіру, крім випадку, коли користь від такого застосування буде більшою за ризик системного впливу кортикостероїдів.

У невеликому дослідженні, що проводилося за участю здорових добровольців, менш сильний інгібітор СYP3A кетоканозол збільшив концентрацію флютиказону пропіонату після однієї інгаляції до 150 %, що призвело до суттєвого зменшення концентрації кортизолу у сироватці крові в порівнянні із застосуванням лише флютиказону пропіонату. При одночасному застосуванні з іншими сильними інгібіторами СYP3A, такими як ітраконазол, також очікується підвищення концентрації системного флютиказону пропіонату та ризик системного впливу. Слід бути обережним та при можливості уникати тривалого застосування такого поєднання препаратів.

Очікується, що сумісне застосування флютиказону пропіонату з іншими сильними інгібіторами СYP3A, включно з кобіцистатовмісними препаратами, збільшить ризик виникнення системних побічних дій.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Інші інгібітори СYP3A4 зумовлюють дуже мале (еритроміцин) та мале (кетоконазол) збільшення системної експозиції флютиказону пропіонату без помітного зменшення концентрації кортизолу у сироватці крові. Таких комбінацій слід уникати, окрім випадків, коли очікувана користь переважатиме потенційне підвищення ризику розвитку системних побічних реакцій кортикостероїдів, у таких випадках пацієнтів слід моніторувати на предмет розвитку системних небажаних явищ.

Особливості застосування.

Лікування бронхіальної астми слід проводити згідно з поетапною програмою, стан пацієнта необхідно регулярно контролювати як клінічно, так і шляхом визначення показників функції зовнішнього дихання.

Необхідно періодично перевіряти техніку інгаляції, аби впевнитися, що натискання на клапан збігається з вдиханням з метою оптимального надходження препарату до легенів.

Під час вдиху бажано щоб пацієнт сидів або стояв, оскільки інгалятор призначений для використання у вертикальному положенні.

Раптове та прогресуюче погіршення контролю над астмою небезпечно для життя, і слід вирішувати питання про збільшення дози кортикостероїдів. У разі виникнення такого ризику пацієнтові слід щоденно проводити пікфлоуметрію.

Фліксотид Евохалер не призначений для полегшення гострих симптомів, при яких необхідно застосовувати короткодійні бронходилататори. Пацієнти мають бути попереджені про необхідність мати при собі препарати для зняття гострих нападів астми.

Тяжка астма потребує постійного медичного контролю, включаючи визначення показників функції зовнішнього дихання, оскільки існує ризик виникнення гострих нападів астми та навіть летального наслідку у таких пацієнтів. Збільшення частоти застосування та дози короткодійних інгаляційних бета-2-агоністів сигналізує про поступову втрату контролю за астмою. У разі зменшення ефективності короткодійних бронходилататорів або необхідності у їх частішому застосуванні, пацієнт повинен звернутись до лікаря. У таких ситуаціях пацієнтам слід пройти додаткове обстеження для визначення необхідності посилення протизапальної терапії (наприклад, підвищення доз інгаляційних кортикостероїдів або призначення курсу прийому кортикостероїдів перорально). При тяжкому загостренні астми призначають звичайну для такого стану терапію.

Існують поодинокі повідомлення про підвищення рівня глюкози в крові як у пацієнтів із діагностованим цукровим діабетом, так і у пацієнтів, які не хворіють на цукровий діабет (див. розділ «Побічні реакції»). Це слід брати до уваги при призначенні Фліксотиду хворим на цукровий діабет.

Як і при лікуванні іншими інгаляційними препаратами, можливий розвиток парадоксального бронхоспазму зі швидко зростаючою задихкою після інгаляції. У цьому випадку застосування Фліксотиду Евохалеру припиняється, проводиться обстеження пацієнта та у разі необхідності слід призначити альтернативну терапію.

При застосуванні інгаляційних кортикостероїдів, здебільшого у високих дозах і протягом тривалого часу, можливе виникнення системної дії, але вірогідність цього значно менша, ніж при застосуванні пероральних стероїдів. Системна дія може виявлятися синдромом Кушинга, кушингоїдними ознаками, пригніченням надниркових залоз, затримкою росту у дітей і підлітків, зменшенням мінералізації кісток та, в поодиноких випадках, психічними розладами, зміною поведінки, включаючи психомоторну гіперактивність, розлади сну, відчуття неспокою, депресивні та агресивні стани (головним чином у дітей). Тому важливо, щоб доза інгаляційних кортикостероїдів була зменшена до мінімально можливої, яка б підтримувала ефективний контроль симптомів астми.

Тривале застосування високих доз інгаляційних кортикостероїдів може спричинити пригнічення функції надниркових залоз та гострий адреналовий криз. Діти, які не досягли 16 років, при застосуванні доз флютиказону, які перевищують зазначені (зазвичай

≥ 1000 мкг/добу) перебувають у зоні особливого ризику. Розвиток гострого адреналового кризу може провокуватися травмами, хірургічними втручаннями, інфекціями або різким зниженням дози лікарського засобу. Симптоми зазвичай нечіткі і можуть проявлятися анорексією, болем у животі, втратою маси тіла, втому, головним болем, нудотою, блюванням, зниженням рівня свідомості, гіпоглікемією та нападами судом. Можливе додаткове застосування системних кортикостероїдів у випадку стресу або хірургічних втручань.

Рекомендується регулярно перевіряти зріст дітей, які перебувають на тривалому лікуванні інгаляційними кортикостероїдами. Якщо ріст сповільнений, терапію слід переглянути з метою зменшення дози інгаляційних кортикостероїдів, якщо можливо – до мінімальної дози, яка б підтримувала ефективний контроль за симптомами астми. Додатково необхідно проконсультуватися з пульмонологом.

У деяких хворих може бути збільшена чутливість до інгаляційних кортикостероїдів, ніж у більшості пацієнтів.

Доставку препарату в дозуваннях понад 1000 мкг на добу рекомендовано здійснювати за допомогою спейсера, з метою зниження розвитку побічних ефектів з боку ротової порожнини та горла. Але оскільки препарат здебільшого абсорбується через легені, використання спейсера у додаток до інгалятора може підвищити рівень доставки препарату у легені. Це необхідно мати на увазі, оскільки це потенційно може збільшити ризик розвитку системних побічних ефектів. Можливе виникнення необхідності зменшення дозування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Ефект від призначення інгаляційного флютиказону пропіонату дає змогу звести до мінімуму потребу у пероральних стероїдах. Однак після переведення пацієнта з пероральних стероїдів на інгаляційний флютиказону пропіонат ризик порушення функції надниркових залоз може зберігатися упродовж тривалого часу. Ступінь порушення в окремих ситуаціях може потребувати оцінки спеціаліста.

Слід мати на увазі можливість порушення функції надниркових залоз у невідкладних ситуаціях, включаючи хірургічні втручання та інші стресові ситуації, і зважити на необхідність призначення відповідного лікування кортикостероїдами.

Недостатня ефективність лікування або тяжке загострення астми потребують збільшення дози Фліксотиду та, якщо потрібно, призначення системних стероїдів та/або антибіотиків при наявності інфекції.

Заміна системної стероїдної терапії на інгаляційну інколи може демаскувати алергічні захворювання, такі як алергічний риніт або екзема, раніше контрольовані системним прийомом стероїдів. Ці алергічні прояви треба симптоматично лікувати антигістамінними засобами та/або препаратами для місцевого застосування, у тому числі кортикостероїдами місцевої дії.

Як і при лікуванні іншими інгаляційними кортикостероїдами, з особливою обережністю Фліксотид Евохалер слід призначати хворим на активний або латентний туберкульоз легенів. Лікування Фліксотидом Евохалером не слід припиняти раптово.

Переведення пацієнтів, які лікувалися пероральними кортикостероїдами, на інгаляційне застосування.

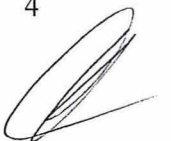
У зв'язку з можливістю пригнічення функції надниркових залоз переведення пацієнтів з прийому пероральних кортикостероїдів на Фліксотид Евохалер потребує особливої уваги, оскільки відновлення ослабленої внаслідок тривалої системної стероїдної терапії функції надниркових залоз може вимагати тривалого часу.

У пацієнтів, які лікувалися системними стероїдами протягом тривалого часу або у великих дозах, можуть мати місце пригнічення функцій надниркових залоз. Стан функції надниркових залоз у таких пацієнтів слід регулярно контролювати, а дози системних стероїдів зменшувати з обережністю.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



4



Поступова відміна системних стероїдів починається приблизно через тиждень. Зменшення доз відповідає підтримуючому рівню системних стероїдів та відбувається з інтервалами не менше ніж тиждень. Загалом для підтримуючої дози преднізолону (або аналогів) 10 мг на добу або менше зменшення дози не повинно бути більшим ніж 1 мг на добу з інтервалами не менше тижня. Для підтримки дозування преднізолону, що перевищує 10 мг на день, допускається зменшення доз більше ніж на 1 мг на добу з інтервалом не менше тижня, з особливою обережністю.

Деякі пацієнти відчувають неспецифічне погіршення стану протягом перехідного періоду, незважаючи на підтримку або навіть покращення респіраторних функцій. Необхідно продовжувати перехід від системних стероїдів на лікування інгаляційним флютиказону пропіонатом, за винятком появи об'єктивних симптомів надниркової недостатності.

Пацієнтам, які припинили лікування оральними стероїдами, але в яких функція надниркових залоз залишається погіршеною, необхідно мати при собі спеціальну картку з попередженням про необхідність додаткового введення системного стероїду у стресових ситуаціях, наприклад, гострий напад астми, інфекції дихальних шляхів, значні інфекційні захворювання, хірургічне втручання, травми.

Ритонавір може значно підвищити концентрацію флютиказону пропіонату у плазмі крові, тому слід уникати одночасного застосування флютиказону пропіонату та ритонавіру, за винятком випадку, коли користь від такого застосування буде більшою за ризик системного впливу кортикостероїдів. Також існує підвищений ризик виникнення системного впливу флютиказону пропіонату при одночасному застосуванні з СУР3А4 інгібіторами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення зору

Порушення зору може спостерігатись при системному і місцевому застосуванні кортикостероїдів. Якщо пацієнт має такі симптоми, як порушення чіткості зору або інші порушення зору, його варто направити до офтальмолога для оцінки можливих причин, які можуть включати катаракту, глаукому або такі рідкісні хвороби, як центральна серозна хоріоретинопатія, про виникнення яких повідомлялося після використання системних і місцевих кортикостероїдів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність

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

Вагітність

Досвід застосування у період вагітності у людей є обмеженим.

При вирішенні питання про призначення препарату у цей період потрібно зважити очікувану користь для матері і потенційний ризик для плода. Результати ретроспективного епідеміологічного дослідження не виявили підвищеного ризику великих вроджених вад розвитку після експозиції флютиказону пропіонатом протягом I триместру вагітності порівняно з іншими інгаляційними кортикостероїдами.

Годування груддю

На даний час не встановлено, чи проникає флютиказону пропіонат у грудне молоко, однак, виходячи з фармакологічного профілю препарату, це мало ймовірно. Застосовувати препарат у період годування груддю можна лише тоді, коли очікувана користь для матері буде перевищувати потенційний ризик для плода.

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

Будь-який вплив є мало ймовірним.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє



Перевірка інгалятора

Перед першим застосуванням інгалятора або після перерви в користуванні більше одного тижня зняти ковпачок мундштука, злегка натискуючи на нього з боків, добре струснути інгалятор і зробити два розпилення в повітря, щоб переконатися в адекватній роботі останнього.

Користування інгалятором

1. Зняти ковпачок мундштука, злегка натискуючи на нього з боків.
2. Переконатися, що всередині та ззовні інгалятора, включаючи мундштук, немає сторонніх предметів.
3. Старанно струснути інгалятор для того, щоб будь-який сторонній предмет був видалений з інгалятора і для того, щоб вміст інгалятора був рівномірно перемішаний.
4. Взяти інгалятор вертикально між великим і всіма іншими пальцями, причому великий палець повинен бути на основі інгалятора нижче мундштука.
5. Зробити максимально глибокий видих, потім взяти мундштук у рот між зубами та охопити його губами, не прикушуючи при цьому.
6. Починаючи вдих через рот, натиснути на верхівку інгалятора, щоб виконати розпилювання Фліксотиду, при цьому продовжувати повільно і глибоко вдихати.
7. Затримати дихання, вийняти інгалятор з рота і зняти палець з верхівки інгалятора. Продовжувати затримувати дихання наскільки можливо.
8. Якщо необхідно виконати подальші розпилювання, слід зачекати приблизно 30 секунд, тримаючи інгалятор вертикально. Після цього виконати дії, описані у пунктах 3-7.
9. Сполоснути порожнину рота водою та сплюнути її.
10. Насадити ковпачок мундштука на місце шляхом натискання у необхідному напрямку до появи клацання.

ВАЖЛИВО:

Виконувати дії, описані у пунктах 5, 6 і 7, не поспішаючи. Важливо перед самим розпилюванням почати вдихати якомога повільніше. Перші декілька разів слід потренуватися перед дзеркалом. Якщо біля верхівки інгалятора або з боків рота з'явиться хмарка аерозоллю, необхідно почати знову дії, описані у пункті 2. Одразу після використання закрити мундштук ковпачком, обережно натискуючи на нього до появи клацання. Як і при застосуванні інших інгаляційних препаратів, терапевтична ефективність може бути зменшена при охолодженні балончика. Не розбирати, не проколівати і не спалювати балон навіть після повного використання.

Чищення

Інгалятор слід чистити не рідше одного разу на тиждень.

1. Зняти ковпачок мундштука.
2. Не виймати металевий балон з пластикового футляра.
3. Протерти зсередини та ззовні ковпачок мундштука сухою тканиною.
4. Поставити ковпачок мундштука на місце.

НЕ КЛАСТИ МЕТАЛЕВИЙ БАЛОН У ВОДУ.

Діти. Застосовувати дітям віком від 4 років.

Передозування.

При застосуванні Фліксотиду Евохалеру у дозах, які перевищують рекомендовані, може виникнути гостре передозування, що проявляється у тимчасовому пригніченні функції надниркових залоз. Це не потребує невідкладної допомоги, оскільки функція кори надниркових залоз відновлюється через кілька днів, що підтверджується вимірюванням рівня кортизолу у плазмі крові.

Проте при застосуванні доз, вищих за рекомендовані, протягом тривалого часу може спостерігатися суттєве пригнічення функції надниркових залоз. *Будьте обережні!*

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

повідомлення про гострі адреналові кризи, що виникали у дітей, яких лікували вищими за рекомендовані дози (зазвичай 1000 мкг та вище) протягом тривалого часу (кілька місяців або років). Симптоми, що спостерігалися при цьому, включали в себе гіпоглікемію та наслідки втрати свідомості та/або конвульсії. До ситуацій, що потенційно можуть провокувати гострий адреналовий криз, належать травма, хірургічне втручання, інфекції або різке зниження дози.

У випадку передозування терапія може бути продовжена у дозах, необхідних для контролю за симптомами астми. Пацієнти, які лікуються дозами вищими, ніж рекомендовані, повинні бути під особливим наглядом лікаря, а дозу препарату для них слід зменшувати поступово (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції.

Нижченаведені побічні дії систематизовані за органами і системами залежно від частоти їх виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) та частота невідома (за наявних даних встановити частоту неможливо), включаючи окремі повідомлення. Дані про побічну дію, що виникає дуже часто, часто та нечасто, головним чином базуються на клінічних дослідженнях. Дані про побічну дію, що виникає рідко та дуже рідко, отримуються головним чином спонтанно.

Інфекції та інвазії

Дуже часто: кандидоз порожнини рота та глотки.

У деяких хворих можливий розвиток кандидозу порожнини рота та глотки (молочниця). З метою запобігання цьому явищу після застосування Фліксотиду Евохалеру слід полоскати порожнину рота. При необхідності протягом усього періоду лікування призначають протигрибковий препарат місцево, продовжуючи при цьому застосування Фліксотиду Евохалеру.

Часто: у пацієнтів із ХОЗЛ можливий розвиток пневмоній.

У клінічних дослідженнях пацієнтів із ХОЗЛ, які отримували флотиказону пропіонат у дозі 500 мкг (див. розділ «Побічні реакції»), повідомлялося про збільшення захворюваності на пневмонії. Лікарі мають бути уважними щодо можливого розвитку пневмонії у хворих на ХОЗЛ, оскільки клінічні симптоми пневмонії та загострення ХОЗЛ часто збігаються.

Рідко: езофагеальний кандидоз.

Імунна система

Повідомлялось про реакції гіперчутливості з такими проявами:

Нечасто: шкірні реакції гіперчутливості.

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк (головним чином обличчя та ротоглотки), респіраторні симптоми (задишка та/або бронхоспазм) та анафілактична реакція.

Органи зору

Частота невідома: порушення чіткості зору.

Ендокринна система

Дуже рідко: можлива системна дія, що включає (див. розділ «Особливості застосування») синдром Кушинга, кушингоїдні ознаки, пригнічення надниркових залоз, затримку росту у дітей та підлітків, зменшення мінералізації кісток, катаракту та глаукому.

Метаболізм та розлади травлення

Дуже рідко: гіперглікемія (див. розділ «Особливості застосування»).

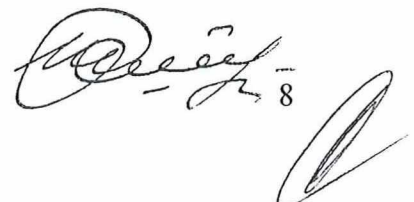
Травна система

Дуже рідко: диспепсія.

Скелетно-м'язова система

Дуже рідко: артралгія.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Психіатричні розлади

Дуже рідко: відчуття неспокою, розлади сну, зміни поведінки, включаючи гіперактивність та збудженість (головним чином у дітей).

Частота невідома: депресія, агресія (головним чином у дітей).

Дихальна система та грудна клітка

Часто: захриплість голосу/дисфонія.

У деяких хворих інгаляційний флютиказону пропіонат може бути причиною захриплості голосу, у цьому разі стає корисним полоскання горла водою одразу після інгаляції.

Дуже рідко: парадоксальний бронхоспазм (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота невідома: носові кровотечі.

Шкіра та підшкірні тканини

Часто: синці.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Не заморозувати. Захищати від впливу прямих сонячних променів. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Одразу після використання закрити мундштук ковпачком, обережно натискуючи на нього до появи клацання.

Балон перебуває під тиском. Не нагрівати вище 50 °С.

Упаковка. По 120 доз в аерозольному балоні з дозуючим клапаном; по 1 балону в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Глаксо Веллком Продакшн, Франція/Glaxo Wellcome Production, France.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Зон Індустріель №2, 23, рю Лавуаз'є, 27000 Евре, Франція/ Zone Industrielle №2, 23, rue Lavoisier, 27000 Evreux, France.

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Текст узгоджено

07.06.2022

Швейн О.М.

