

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
22.12.2017 № 1716
Реєстраційне посвідчення
№ UA/7512/01/01
№ UA/7512/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
26.04.2019 № 992

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування лікарського засобу

ФЛІКСОТИД™ НЕБУЛИ™
(FLIXOTIDE™ NEBULES™)

Склад:

діюча речовина: флютиказону пропіонат (мікронізований);

1 небула (2 мл суспензії) містить флютиказону пропіонату (мікронізованого) 0,5 мг або 2 мг;

допоміжні речовини: полісорбат 20, сорбітанлаурат, натрію дигідрофосфат дигідрат, натрію гідрофосфат безводний, натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Суспензія для інгаляцій.

Основні фізико-хімічні властивості: білого кольору непрозора суспензія, що легко диспергується, без видимих сторонніх домішок.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Глюкокортикостероїд флютиказону пропіонат у рекомендованих дозах для інгаляцій проявляє потужну протизапальну дію на легені, що призводить до зменшення симптоматики та частоти нападів астми.

Фармакокінетика.

У результаті інгаляційного застосування системна доступність небулізованого флютиказону пропіонату у здорових добровольців очікується на рівні 8 % порівняно з 26 % для такої у разі застосування препарату у формі дозованого інгалятора. Системна абсорбція здійснюється головним чином через дихальну систему, спочатку швидко, потім протягом тривалого часу. Залишок інгаляційної дози у роті може проковтуватися.

Абсолютна пероральна біодоступність є дуже незначною (< 1 %) у зв'язку з комбінацією неповної абсорбції з травного тракту та екстенсивному метаболізмі першого проходження. 87-100 % пероральної дози виводиться з фекаліями, до 75 % - у вигляді початкового компонента, а також неактивного головного метаболіту.

Дані щодо безпеки препарату

Токсикологічні дослідження показали наявність лише типових для сильних кортикостероїдів ефектів, але у 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 пропіонат не має мутагенної активності *in vitro* та *in vivo*. У дослідах на тваринах була показана відсутність канцерогенного потенціалу у препараті, а також подразнювальних та сенсibiliзуючих властивостей.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі і підлітки віком від 16 років

Профілактичне застосування при тяжкій астмі у хворих, які потребують високих доз інгаляційних або пероральних кортикостероїдів. Пацієнтам, які лікуються високими дозами пероральних кортикостероїдів, для зменшення або виключення застосування кортикостероїдів перорально.

Діти і підлітки від 4 до 16 років

Лікування загострень астми. Відповідна підтримуюча терапія може доповнюватися використанням дозованого аерозольного або порошкового інгалятора.

Інгаляційний флютиказону пропіонат має потужну глюкокортикоїдну протизапальну дію у легенях. Він зменшує симптоми та загострення астми у пацієнтів, які раніше лікувалися лише бронходилататорами або у сукупності з іншими профілактичними препаратами. Короткі симптоматичні епізоди загострення можуть загалом полегшуватися при застосуванні швидкодіючих бронходилататорів, але триваліші загострення вимагають додатково застосування кортикостероїдної терапії якомога раніше для контролю за запаленням.

Протипоказання.

Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату в анамнезі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

За даними досліджень медикаментозної взаємодії на здорових добровольцях з інтраназальним флютиказону пропіонатом було показано, що ритонавір (сильний інгібітор цитохрому P450 3A4) 100 мкг 2 рази на добу може збільшувати концентрацію флютиказону пропіонату у плазмі крові в сотні разів, що призводить до істотного зменшення концентрації кортизолу у сироватці крові. Інформації щодо такої взаємодії з інгаляційним флютиказоном 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 випадків, коли користь від такого застосування буде більшою за ризик системного впливу кортикостероїдів.

У невеликому дослідженні, що проводилося з участю здорових добровольців, менш сильний інгібітор CYP3A кетоканозол збільшував концентрацію флютиказону пропіонату після однієї інгаляції до 150 %, що призвело до суттєвого зменшення концентрації кортизолу у сироватці крові порівняно з застосуванням лише флютиказону пропіонату. При одночасному застосуванні з іншими сильними інгібіторами CYP3A, такими як інтраконазол, 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 кобіцистатвмісними препаратами, збільшить ризик виникнення системних побічних дій.

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.

Раптове та прогресуюче погіршення контролю над астмою є потенційно життєво небезпечним станом і слід вирішувати питання про збільшення дози кортикостероїдів. У разі виникнення такого ризику пацієнтові слід щоденно проводити пікфлуометрію.

Фліксотид Небули не призначений для полегшення гострих нападів астми, при яких необхідно застосовувати швидко- та короткодійні інгаляційні бронходилататори. Пацієнтів слід попередити про необхідність мати при собі такі лікарські засоби. Фліксотид Небули слід призначати для довготривалого профілактичного лікування.

Фліксотид Небули не є препаратом, яким можна замінити ін'єкційне або пероральне застосування кортикостероїдів у невідкладних станах (наприклад при тяжкому загостренні астми, що є небезпечним для життя).

Тяжка астма потребує постійного медичного контролю, включаючи визначення показників функції зовнішнього дихання, оскільки існує ризик 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 їх частішого застосування пацієнтові слід звернутися до лікаря. У таких ситуаціях пацієнтам необхідно пройти додаткове обстеження для визначення необхідності посилення протизапальної терапії (наприклад підвищення доз інгаляційних кортикостероїдів або призначення курсу прийому кортикостероїдів перорально). При тяжкому загостренні астми слід призначати 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 Небули хворим на цукровий діабет.

Як і при лікуванні іншими інгаляційними препаратами, можливий розвиток парадоксального бронхоспазму зі швидко зростаючою задишкою після інгаляції. У цьому випадку інгаляція Фліксотиду одразу припиняється, проводиться обстеження пацієнта та у разі необхідності призначають альтернативну терапію.

При застосуванні інгаляційних кортикостероїдів 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 функції надниркових залоз, затримкою росту у дітей і підлітків, зменшенням мінералізації кісток та, у поодиноких випадках, психічними розладами, зміною поведінки, включаючи психомоторну гіперактивність, розлади сну, відчуття неспокою, депресивні та агресивні стани (головним чином у дітей). Тому важливо, що дозу інгаляційних кортикостероїдів слід регулярно перевіряти та вона

повинна бути 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 затверджені (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. У випадку стресу або хірургічних втручань можливе додаткове застосування системних кортикостероїдів.

Рекомендується регулярно перевіряти ріст дітей, які перебувають на тривалому лікуванні інгаляційними кортикостероїдами. Якщо ріст сповільнився, терапію слід переглянути з метою зменшення дози інгаляційних кортикостероїдів, якщо можливо – до мінімальної дози, яка б підтримувала ефективний контроль симптомів астми. Додатково дитину слід проконсультувати у дитячого пульмонолога.

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

Ефект від застосування інгаляційного флютиказону пропіонату повинен зменшити необхідність застосування пероральних стероїдів. Але при переході від оральних стероїдів на інгаляційний флютиказону пропіонат у пацієнтів залишається ризик пригнічення функції надниркових залоз. Можливість виникнення побічних реакцій зберігається протягом деякого часу. Такі пацієнти можуть потребувати перебування у спеціалізованих консультаціях для визначення ступеня негативного впливу на надниркові залози перед проведенням деяких процедур. Слід мати на увазі можливість залишкового порушення функції надниркових залоз у невідкладних ситуаціях, включаючи хірургічні втручання та інші стресові ситуації, і зважити на необхідність призначення відповідного лікування кортикостероїдами.

Пацієнтам необхідно отримувати дози інгаляційного флютиказону пропіонату, що відповідають тяжкості їх захворювання. Дозування слід зменшити до мінімальної ефективної дози, яка дає змогу встановити ефективний контроль за захворюванням. Застосування системних стероїдів та/або антибіотиків може бути необхідним, якщо ефективний контроль за захворюванням не встановлений.

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 застосуванні всіх інгаляційних кортикостероїдів, особливої уваги потребують пацієнти з активною або латентною формою туберкульозу легенів.

Лікування Фліксотидом Небули не слід припиняти раптово.

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

Переведення пацієнтів, які лікуються пероральними стероїдами, на інгаляційне застосування Фліксотиду Небули та їх подальше лікування потребує особливої уваги, оскільки відновлення ослабленої внаслідок тривалої системної стероїдної терапії функції надниркових залоз може вимагати тривалого часу.

Тривале застосування високих доз інгаляційних кортикостероїдів може спричинити пригнічення функції надниркових залоз. Функції надниркових залоз таких пацієнтів слід регулярно контролювати. Дози системних стероїдів слід зменшувати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Деякі пацієнти відчують неспецифічне погіршення стану протягом перехідного періоду, незважаючи на підтримку або навіть покращення респіраторних функцій. Вони повинні продовжувати перехід від системних стероїдів на лікування інгаляційним флютиказону пропіонатом, за винятком появи об'єктивних симптомів недостатності надниркових залоз. 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, таких як гострий напад астми, інфекції дихальних шляхів, значні інтеркурентні захворювання, хірургічне втручання, травми.

Ритонавір може значно підвищити концентрацію флютиказону пропіонату у плазмі. Тому слід уникати одночасного застосування флютиказону пропіонату та ритонавіру, за винятком випадків, 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 СУРЗА4 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 малоймовірно. 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 малоймовірним.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений тільки для інгаляційного застосування.

Фліксотид Небули слід призначати у вигляді аерозолу зі струминного небулайзера. Оскільки на доставку препарату впливають чисельні фактори, слід дотримуватися рекомендацій виробника, що випускає небулайзери.

Застосовувати Фліксотид Небули за допомогою ультразвукових небулайзерів, як правило, не рекомендується.

Хворих необхідно попередити про те, що лікування інгаляційним флютиказону пропіонатом є профілактичним і тому його необхідно застосовувати регулярно навіть при відсутності симптомів.

У разі зменшення ефективності бронходилататорів короткої дії або необхідності їх частішого застосування пацієнтові слід звернутися до лікаря.

Початкова доза повинна відповідати ступеню тяжкості захворювання. Дозування може бути підвищено до досягнення контролю або зменшено до мінімальної ефективної дози, яка дає змогу встановити ефективний контроль за захворюванням.

Дорослі і підлітки віком від 16 років: 0,5-2 мг суспензії 2 рази на добу.

Флютиказону пропіонат є ефективним у дозі, що становить половину дози інших інгаляційних кортикостероїдів. Наприклад 100 мкг флютиказону пропіонату приблизно еквівалентно 200 мкг дози беклометазону дипропіонату (що містить фреон) або будесоніду.

Завжди існує ризик системних ефектів при застосуванні високих доз кортикостероїдів (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Початкова доза інгаляційного флютиказону пропіонату повинна відповідати ступеню тяжкості захворювання пацієнта.

Дозування повинно бути зменшено до мінімальної ефективної дози, яка дає змогу встановити ефективний контроль за захворюванням.

Діти і підлітки віком 4-16 років: 1 мг суспензії 2 рази на добу.

Дозування слід зменшити до мінімальної ефективної дози, яка дає змогу встановити ефективний контроль за захворюванням.

Окремі групи хворих.

Немає необхідності змінювати дозу для пацієнтів літнього віку або осіб з порушеннями функції печінки та нирок.

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

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

Фліксотид Небули не можна вводити у вигляді ін'єкцій.

Корисним є призначення препарату через мундштук з метою уникнення розвитку атрофічних змін шкіри обличчя, які можуть виникати при тривалому використанні лицьової маски.

При застосуванні лицьової маски шкіру, що зазнає дії препарату, потрібно захищати за допомогою захисного крему або ретельного вмивання після використання.

Інструкції із застосування Фліксотиду Небули.

Ознайомитися з інструкцією виробника небулайзера.

Перед застосуванням необхідно впевнитися, що вміст небули добре перемішаний. Тримавши небулу горизонтально за край, на якому знаходиться маркування, з іншого краю кілька разів струсити. Повторити цей процес кілька разів до повного перемішування вмісту. Щоб відкрити небулу, слід повернути ковпачок, що знаходиться на її верхівці.

У разі необхідності препарат можна розводити розчином натрію хлориду. Невикористаний розчин з ємності небулайзера не можна використовувати повторно. Його слід знищити.

Діти. Застосовувати дітям віком від 4 років.

Передозування.

При застосуванні Фліксотиду Небули 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 деяке пригнічення функції надниркових залоз, тому може виникнути потреба перевіряти резерв функції надниркових залоз.

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.

Нижченаведена побічна дія систематизована за органами і системами та залежно від частоти 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 (при наявних даних встановити частоту не можливо), 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 (пліснявки). З метою запобігання цьому явищу після застосування Фліксотиду у вигляді інгаляції через небулайзер слід полоскати порожнину рота. У разі необхідності протягом усього періоду лікування призначають протигрибковий препарат місцево, продовжуючи при цьому застосування Фліксотиду Небули.

Часто: у пацієнтів із ХОЗЛ можливий розвиток пневмоній.

У клінічних дослідженнях пацієнтів із ХОЗЛ, які отримували флютиказону пропіонат у дозі 500 мкг, 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

Повідомлялося про реакції гіперчутливості з нижчезазначеними 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

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

Метаболізм і розлади травлення

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

Травна система

Дуже рідко: диспепсія.

Скелетно-м'язова система та сполучна тканина

Дуже рідко: артралгія.

Психіатричні розлади

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

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

Дихальна система та грудна клітка

Часто: захриплість голосу.

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. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у вертикальному положенні при температурі нижче 30 °С. Не заморожувати. Захищати від прямого сонячного проміння. Небули, які вийнято з пакету з алюмінієвої фольги, слід зберігати у захищеному від світла місці та використати протягом 28 днів. Відкриті небули слід зберігати у холодильнику та використати протягом 12 годин після відкриття. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 2 мл у небулі; по 5 небул у пакеті з алюмінієвої фольги; по 2 пакети у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ГлаксоСмітКляйн Австралія Пту Лтд., Австралія/
GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd., Australia.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

ГлаксоСмітКляйн Австралія Пту Лтд., 1061 Маунтен Хайвей, Боронія, Вікторія 3155, Австралія/GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd., 1061 Mountain Highway, Boronia, Victoria 3155, Australia.

Дата останнього перегляду.