

**І Н С Т Р У К Ц І Я**  
**для медичного застосування препарату**  
**ФЛІКСОТИД™ НЕБУЛИ™**  
**(FLIXOTIDE™ NEBULES™)**

**Загальна характеристика:**

**міжнародна та хімічна назви:** флютиказон; S-флюорометил 6,9-дифлюоро-11-гідрокси-16-метил-3-оксо-17-пропіонілоксіондросту-1,4-дієне-17-карботіоат;

**основні фізико-хімічні властивості:** біла непрозора суспензія, вільна від сторонніх домішок, легко диспергує;

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

**допоміжні речовини:** полісорбат 20, сорбітану монолаурат, натрію дигідрофосфату дигідрат, натрію гідроортофосфату ангідрид, натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

**Форма випуску.** Суспензія для інгаляції.

**Фармакотерапевтична група.** Протиастматичні засоби для інгаляційного застосування. Глюкокортикоїди. Код АТС 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.*

Абсолютна біодоступність флютиказону пропіонату для кожного з наявних інгаляційних пристроїв була оцінена за даними порівняльних досліджень інгаляційної та внутрішньовенної фармакокінетики. У здорових дорослих осіб абсолютна біодоступність становила для флютиказону пропіонату Дискусу 7,8 %, для флютиказону пропіонату Дискхалеру – 9,0 %, для флютиказону пропіонату Евохалеру – 10,9% відповідно. Системна абсорбція здійснюється головним чином через дихальну систему, спочатку швидко, потім протягом тривалого часу. Залишок інгаляційної дози у роті проковтується з мінімальним системним впливом у зв'язку з низькою розчинністю флютиказону пропіонату у воді та пресистемним метаболізмом препарату, як результат цього – пероральна біодоступність препарату менше 1 %.

Спостерігається лінійне зростання системної дії при збільшенні інгаляційної дози препарату. Флютиказону пропіонат характеризується високим плазмовим кліренсом (1150 мл/хв.), великим об'ємом розподілу (приблизно 300 л) і кінцевим періодом напіввиведення приблизно 8 годин. Рівень зв'язування з білками помірно високий (91 %). Флютиказону пропіонат швидко елімінується із системного кровотоку, головним чином шляхом метаболізму до неактивного метаболіту за допомогою ферменту цитохрому P<sub>450</sub> CYP3A4. Нирковий кліренс флютиказону пропіонату дуже незначний (менше 0,2 %), з них менше 5 % виводиться у вигляді метаболітів. Слід бути обережними, одночасно призначаючи інгібітори CYP3A4, у зв'язку з потенційним підвищенням системного впливу флютиказону пропіонату.

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

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

**Показання для застосування.**

*Дорослі і підлітки віком від 16 років*

Профілактичне застосування при тяжкому ступені астми (хворі, які потребують високих доз інгаляційних або пероральних кортикостероїдів).

Лікування загострень астми.

*Діти і підлітки від 4 до 16 років*

Лікування загострень астми.

**Спосіб застосування та дози.**

Флютиказону пропіонат для небулізації призначений для пероральних інгаляцій, тому рекомендується використовувати мундштук. Якщо необхідне застосування лицьової маски, можлива назальна інгаляція.

Препарат „Фліксотид Небули” слід призначати у вигляді аерозолу із струминного небулайзера. Оскільки на доставку препарату впливають численні фактори, слід дотримуватися рекомендацій виробника, що випускає небулайзери.

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

Коли бажано застосовувати малі об'єми суспензії або забезпечити доставку препарату протягом тривалого часу, суспензію флютиказону пропіонату для небулізації можна розводити розчином натрію хлориду для ін'єкцій безпосередньо перед інгаляцією.

Флютиказону пропіонат для небулізації не повинен вводиться у вигляді ін'єкцій.

Оскільки більшість небулайзерів діють на основі постійного потоку, ймовірно, небулізований препарат потрапляє в навколишнє середовище. Тому Фліксотид Небули повинен застосовуватися в добре провітрюваних приміщеннях, особливо у лікарнях, де кілька хворих можуть користуватися небулайзерами одночасно.

*Дозування.*

Дорослі і підлітки від 16 років: 0,5 – 2 мг двічі на день.

Для лікування нападів астми рекомендується використовувати максимальні вказані дози протягом 7 днів після нападу. Після цього необхідно намагатися зменшити дозу.

Подальше підтримання дози може бути зручнішим при застосуванні дозованого аерозольного або порошкового інгалятора.

*Діти і підлітки 4 – 16 років: 1 мг двічі на день.*

Подальше підтримання дози може бути зручнішим при застосуванні дозованого аерозольного або порошкового інгалятора.

Початкова доза небулізованого флютиказону пропіонату повинна відповідати тяжкості захворювання. В подальшому дозування повинно бути відрегульовано на такому рівні, який дає змогу контролювати захворювання, або зменшено до мінімальної ефективної дози залежно від індивідуального ефекту.

Хворі повинні бути попереджені про те, що лікування інгаляційним флютиказону пропіонатом є профілактичним і тому його необхідно застосовувати регулярно. Максимальне поліпшення у перебігу астми може бути досягнуто протягом 4 – 7 днів від початку лікування. Проте було виявлено, що флютиказону пропіонат чинить лікувальну дію вже через 24 години після початку лікування у тих хворих, які раніше не застосовували інгаляційні стероїди.

У разі зменшення ефективності короткодійних бронходилататорів або необхідності в їх частішому застосуванні, пацієнт повинен звернутись до лікаря.

*Окремі групи хворих.*

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

**Побічна дія.**

Нижченаведена побічна дія систематизована за органами і системами та залежно від частоти

виникнення: дуже часто ( 1/10), часто ( 1/100 та 1/10), нечасто ( 1/1000 та 1/100), рідко ( 1/10 000 та 1/1000) та дуже рідко ( 1/10 000), включаючи окремі повідомлення. Дані про побічну дію, що виникає дуже часто, часто та не часто, 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. З метою запобігання цьому явищу після застосування Фліксотиду у вигляді інгаляції через небулайзер слід полоскати порожнину рота. За необхідності протягом усього періоду лікування призначають протигрибковий препарат місцево, продовжуючи при цьому застосування Фліксотиду Небули.

#### *Імунна система*

Повідомлялось 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.

#### *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.

#### *Метаболізм і розлади травлення*

Дуже рідко: гіперглікемія.

#### *Психіатричні розлади*

Дуже рідко: відчуття неспокою, розлади сну, зміни поведінки, включаючи гіперактивність і збудженість (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.

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

#### *Шкіра та підшкірні тканини*

Часто: синці.

### **Протипоказання.**

Препарат „Фліксотид Небули” протипоказаний хворим з гіперчутливістю до будь-якого з його компонентів в анамнезі.

### **Передозування.**

При застосуванні Фліксотиду Небули в дозах, які перевищують рекомендовані, може виникнути тимчасове пригнічення адреналової функції. Це не потребує невідкладної допомоги, оскільки функція кори надниркових залоз відновлюється через декілька днів, що підтверджується вимірюванням рівня кортизолу в плазмі. Проте при застосуванні доз, вищих за рекомендовані, протягом тривалого часу може спостерігатися деяке пригнічення функції надниркових залоз, тому можливо треба буде контролювати адреналовий резерв. У випадку передозування терапія може бути продовжена у дозах, необхідних для контролю за симптомами астми. Пацієнти, які лікуються вищими, ніж рекомендовані, дозами, повинні бути під особливим наглядом, а доза препарату для них повинна зменшуватись поступово.

**Особливості застосування.**

Фліксотид Небули не показаний для купірування гострих нападів астми, препарат призначають для довготривалого профілактичного лікування. Для полегшення стану при гострих астматичних нападах застосовують швидко- та короткодійні інгаляційні бронходилататори.

Суспензія не призначена для самостійного застосування для полегшення симптомів гострого бронхоспазму. У цьому випадку також слід призначати короткодійні інгаляційні бронходилататори. Фліксотид Небули призначений для регулярного щоденного застосування як протизапальний засіб при гострому загостренні бронхіальної астми.

Фліксотид Небули не є препаратом, яким можна замінити ін'єкційне або пероральне застосування кортикостероїдів у невідкладних станах.

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

Збільшення частоти застосування та дози короткодійних інгаляційних бета-2-агоністів сигналізує про поступову втрату контролю за астмою. У цих умовах терапія повинна бути переглянута.

Раптове та прогресуюче погіршення контролю за астмою є потенційно життєво небезпечним, тому слід збільшувати дозу кортикостероїдів. У пацієнтів, які належать до групи ризику, може бути доцільною щоденна пікфлоуметрія.

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

При застосуванні інгаляційних кортикостероїдів, здебільшого у високих дозах і протягом тривалого часу, можливо виникнення системної дії, але вірогідність цього значно менша, ніж при застосуванні пероральних стероїдів (див. розділ „Передозування”). Системна дія може виявлятися синдромом Кушинга, кушингоїдними ознаками, пригніченням надниркових залоз, затримкою росту у дітей і підлітків, зменшенням мінералізації кісток, катарактою та глаукомою. Тому важливо, щоб доза інгаляційних кортикостероїдів була зменшена до мінімально можливої, яка б підтримувала ефективний контроль симптомів астми (див. розділ „Побічна дія”).

Рекомендується регулярно перевіряти ріст дітей, що перебувають на тривалому лікуванні інгаляційними кортикостероїдами.

Існує індивідуальна підвищена чутливість до інгаляційних кортикостероїдів.

У зв'язку з можливістю пригнічення функції надниркових залоз переведення пацієнтів з прийому пероральних кортикостероїдів на інгаляційний Фліксотид потребує особливої уваги і постійного контролю функції надниркових залоз.

Процес переходу на інгаляційний Фліксотид і відміна системної терапії повинні бути поступовими. Пацієнти повинні мати при собі спеціальну картку з попередженням про необхідність додаткового введення системного стероїду в стресових ситуаціях.

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 лікувати антигістамінними засобами та/або препаратами для місцевого застосування, у тому числі кортикостероїдами місцевої дії.

Лікування флютиказону пропіонатом не слід припиняти раптово.

Існують поодинокі повідомлення про підвищення рівня глюкози в крові (див. розділ „Побічна дія”), і це слід брати до уваги при призначенні Фліксотиду хворим на цукровий діабет.

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

За даними постмаркетингового застосування препарату, повідомлялось про клінічно значущу медикаментозну взаємодію у пацієнтів, які лікувались флютиказону пропіонатом і ритонавіром, що спричинювало до системного впливу кортикостероїдів, включаючи синдром Кушинга та пригнічення надниркових залоз. Тому слід уникати одночасного застосування флютиказону пропіонату та ритонавіру, за винятком випадку, коли користь від такого застосування буде більшою за ризик

системного впливу кортикостероїдів (див. розділ „Взаємодія з іншими лікарськими засобами”).

При застосуванні Фліксотиду в рекомендованих дозах функція та резерв надниркових залоз залишаються в межах норми. Ефект від застосування інгаляційного Фліксотиду дає змогу звести до мінімуму потребу в пероральних стероїдах. Але можливість побічної дії у пацієнтів, які раніше лікувались пероральними стероїдами, зберігається протягом деякого часу. Ступінь порушення функції надниркових залоз 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.

Пацієнти, які лікуються небулізованим флютиказону пропіонатом, повинні бути попереджені, що при погіршенні стану вони не повинні збільшувати дозу або частоту застосування, а повинні звернутися по медичну консультацію.

Корисним є призначення небулізованого флютиказону пропіонату через мундштук з метою уникнення розвитку атрофічних змін шкіри обличчя, які можуть зустрічатися 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.

Тривале лікування інгаляційним небулізованим Фліксотидом повинно відмінятися поступово, під медичним наглядом, недопустимим є раптове припинення терапії.

#### Вагітність і годування груддю

Безпека застосування Фліксотиду в період вагітності остаточно не встановлена. При вирішенні питання про призначення препарату в цей період потрібно зважити очікувану користь для матері і потенційний ризик для плоду.

На сьогодні не встановлено, чи потрапляє флютиказону пропіонат у грудне молоко, однак, виходячи з фармакологічного профілю препарату, це мало ймовірно. Застосовувати препарат під час годування груддю слід лише тоді, коли очікувана користь для матері буде перевищувати потенційний ризик для плоду.

*Вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами*

Будь-який вплив є мало ймовірним.

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.**

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 P<sub>450</sub> 3A4 у печінці та кишечнику. Тому ймовірність клінічно значущої медикаментозної взаємодії, опосередкованої флютиказону пропіонатом, є дуже малою.

За даними досліджень з вивчення медикаментозної взаємодії на здорових добровольцях, було показано, що ритонавір (сильний інгібітор цитохрому P<sub>450</sub> 3A4) може значно збільшувати концентрацію флютиказону пропіонату у плазмі, що призведе до суттєвого зменшення концентрації кортизолу у сироватці крові. За даними постмаркетингового застосування препарату, повідомлялось про клінічно значущу медикаментозну взаємодію у пацієнтів, які лікувались флютиказону пропіонатом і ритонавіром, що спричинювало до системного впливу кортикостероїдів, включаючи синдром Кушинга та пригнічення надниркових залоз. Тому слід уникати одночасного застосування флютиказону пропіонату та ритонавіру, за винятком випадку, коли користь від такого застосування буде більшою за ризик системного впливу кортикостероїдів (див. розділ „Взаємодія з іншими лікарськими засобами”).

За даними досліджень з іншими інгібіторами цитохрому P<sub>450</sub> 3A4, було доведено, що вони мають дуже незначний (еритроміцин) або малий (кетоконазол) вплив на збільшення системної концентрації флютиказону пропіонату у сироватці крові без значущого зменшення концентрації кортизолу. Проте одночасно застосовувати сильні інгібітори цитохрому P<sub>450</sub> 3A4 (наприклад кетоконазол) слід з обережністю, враховуючи можливість збільшення системного впливу флютиказону пропіонату.



**Умови та термін зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30 °С в місцях, недоступних для дітей. Не допускати заморожування та впливу прямого сонячного проміння.

Термін придатності – 3 роки.

Розкриті небули слід зберігати в холодильнику і використати протягом 12 годин після розкриття.

Зберігати у вертикальному положенні.

**Умови відпуску.** За рецептом.

**Упаковка.** Препарат знаходиться в небулах, по 2 мл в кожній. 5 небул упаковано в окремий пакет з алюмінієвої фольги; пакети по 2 штуки містяться в картонних коробках.

**Виробник.** GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd.

ГлаксоСмітКляйн Австралія Пту Лтд (Австралія).

**Адреса.** GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd., Boronia Victoria 3155, Australia.