

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

Фармакодинамика. ГКС флютиказона пропионат в рекомендуемых дозах для ингаляций оказывает мощное противовоспалительное действие на легкие, что приводит к уменьшению симптоматики и частоты приступов БА.

Фармакокинетика. Абсолютная биодоступность флютиказона пропионата для каждого из имеющихся ингаляционных устройств была оценена в сравнительных исследованиях ингаляционной и в/в фармакокинетики. У здоровых взрослых добровольцев биодоступность составляла для флютиказона пропионата дискауса — 7,8%, для флютиказона пропионата дискхалера — 9%, для флютиказона пропионата звохалера — 10,9% соответственно. Системная абсорбция осуществляется главным образом через дыхательную систему, вначале быстро, а затем — в течение продолжительного времени. Остаток ингаляционной дозы во рту проглатывается с минимальным системным влиянием в связи с низкой растворимостью флютиказона пропионата в воде и пресистемным метаболизмом препарата, как результат этого — пероральная биодоступность препарата <1%.

Отмечается линейное нарастание системного действия при повышении ингаляционной дозы препарата. Флютиказона пропионат характеризуется высоким плазменным клиренсом (1150 мл/мин), большим объемом распределения (около 300 л) и конечным $T_{1/2}$ около 8 ч. Уровень связывания с белками плазмы крови умеренно высокий (91%). Флютиказона пропионат быстро выводится из системного кровотока, главным образом путем метаболизма в неактивный метаболит с помощью фермента цитохрома P450 CYP 3A4. Почечный клиренс флютиказона пропионата очень незначительный (менее 0,2%, из них менее 5% выводится в виде метаболитов). Следует соблюдать осторожность, одновременно назначая ингибиторы CYP 3A4, в связи с потенциальным повышением системного влияния флютиказона пропионата.

Данные по безопасности препарата

Токсикологические исследования показали наличие эффектов, типичных для мощных ГКС, но в дозах, во много раз превышающих те, которые показаны для терапевтического применения. В ходе исследований влияния препарата на репродуктивную функцию и наличие тератогенных свойств препарата новых данных не выявлено. Флютиказона пропионат не проявляет мутагенной активности *in vitro* и *in vivo*. Исследования на животных показали отсутствие у препарата канцерогенного потенциала. Он также не обладает раздражающим и сенсибилизирующим свойствами.

ПОКАЗАНИЯ:

Взрослые и дети в возрасте старше 16 лет. Профилактическое применение при тяжелой степени БА (больные, которым необходимы высокие дозы ингаляционных или пероральных ГКС). Лечение обострений БА.

Дети в возрасте от 4 до 16 лет. Лечение обострений БА.

ПРИМЕНЕНИЕ:

Флютиказона пропионат для небулизации предназначен для пероральных ингаляций, поэтому рекомендуется использовать мундштук. Возможно также использование лицевой маски и проведение назальной ингаляции. Для измерения необходимого количества препарата возможно использование шприца объемом 1 мл.

Препарат Небуфлюзон следует назначать в форме аэрозоля из струйного небулайзера. Поскольку на доставку препарата влияют многочисленные факторы, следует придерживаться рекомендаций производителя, выпускающего небулайзеры. Применять Небуфлюзон с помощью ультразвуковых небулайзеров, как правило, не рекомендуется.

Когда желательно применять малые объемы суспензии или обеспечить доставку препарата в течение длительного времени, суспензию флютиказона пропионата для небулизации можно развести р-ром хлорида натрия непосредственно перед ингаляцией. Флютиказона пропионат для небулизации не следует вводить в виде инъекций.

Поскольку большинство небулайзеров действует на основе постоянного потока, существует вероятность, что небулизированный препарат попадет в окружающую среду. Поэтому Небуфлюзон следует применять в хорошо проветриваемых помещениях, особенно в больницах, где несколько больных могут пользоваться небулайзерами одновременно.

Дозирование.

Взрослые и дети в возрасте старше 16 лет: 0,5–2 мг 2 раза в сутки.

Для лечения приступов БА рекомендуется применять максимальные указанные дозы в течение 7 дней после приступа. После этого необходимо постараться снизить дозу.

Дети в возрасте 4–16 лет: 1 мг 2 раза в сутки.

Начальная доза небулизированного флютиказона пропионата должна соответствовать тяжести заболевания. В дальнейшем дозу следует отрегулировать на таком уровне, который позволит контролировать заболевание, или снизить до минимальной эффективной в зависимости от индивидуального эффекта.

Больных следует предупредить о том, что лечение ингаляционным флютиказона пропионатом является профилактическим, и поэтому его необходимо применять регулярно. Максимального улучшения течения БА можно достичь в течение 4–7 дней от начала лечения. Однако было выявлено, что флютиказона пропионат оказывает лечебное действие уже через 24 ч после начала лечения у тех больных, которые ранее не применяли ингаляционные ГКС.

В случае снижения эффективности бронходилататоров короткого действия или необходимости их частого применения пациент должен обратиться к врачу.

Отдельные группы больных.

Нет необходимости изменять дозу для пациентов пожилого возраста или при нарушении функции печени и почек.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

повышенная чувствительность к компонентам препарата в анамнезе.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

побочные реакции систематизированы по органам и системам и по частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10\ 000$), включая отдельные сообщения.

Инфекции и инвазии

Очень часто — кандидоз полости рта и глотки.

С целью предотвращения этого явления после применения Небуфлюзона в виде ингаляции через небулайзер следует полоскать полость рта. При необходимости в течение всего периода лечения назначают противогрибковый препарат, продолжая при этом применение Небуфлюзона.

Со стороны иммунной системы

Сообщалось о реакциях гиперчувствительности с нижеприведенными проявлениями.

Нечасто — кожные реакции гиперчувствительности.

Очень редко — ангионевротический отек (главным образом лица и ротоглотки), респираторные симптомы (одышка и/или бронхоспазм) и анафилактические реакции.

Со стороны эндокринной системы

Возможно системное действие, которое очень редко включает синдром Кушинга, кушингоидные признаки, угнетение функции

надпочечников, задержку роста у детей и подростков, снижение минерализации костей, катаракту и глаукому.

Со стороны метаболизма и пищеварительной системы

Очень редко — гипергликемия.

Со стороны психики

Очень редко — ощущение беспокойства, нарушение сна, изменение поведения, включая гиперактивность и возбуждение (главным образом у детей).

Со стороны дыхательной системы

Часто — охриплость голоса.

У некоторых больных ингаляционный флутиказона пропионат может быть причиной охриплости голоса, в этом случае рекомендуется полоскать горло водой сразу после ингаляции.

Очень редко — парадоксальный бронхоспазм.

Как и при лечении другими ингаляционными препаратами, возможно развитие парадоксального бронхоспазма с быстроразвивающейся одышкой после ингаляции. В этом случае немедленно применяют быстродействующие ингаляционные бронходилататоры, ингаляцию Небуфлюзоном сразу прекращают, проводят обследование пациента и, при необходимости, назначают альтернативную терапию.

Со стороны кожи и подкожной ткани

Часто — гематомы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

Небуфлюзон не показан для купирования острых приступов БА, препарат назначают для долговременного профилактического лечения. Для облегчения состояния при острых астматических приступах применяют быстро- и короткодействующие ингаляционные бронходилататоры.

Суспензия не предназначена для самостоятельного применения с целью облегчения симптомов острого бронхоспазма. В этом случае также следует назначать короткодействующие ингаляционные бронходилататоры. Небуфлюзон предназначен для регулярного ежедневного применения в качестве противовоспалительного средства при обострении БА.

Небуфлюзон не является препаратом, которым можно заменить инъекционное или пероральное применение ГКС при неотложных состояниях.

Лечение БА следует проводить согласно поэтапной программе, состояние пациента необходимо регулярно контролировать как клинически, так и путем определения показателей функции внешнего дыхания.

Повышение частоты применения и дозы ингаляционных β_2 -агонистов сигнализирует о постепенной потере контроля над БА. При таких условиях терапии необходимо пересмотреть.

Внезапное и прогрессирующее ухудшение контроля БА потенциально опасно для жизни, поэтому следует повысить дозу ГКС. У пациентов, относящихся к группе риска, может быть целесообразной ежедневная пикфлоуметрия.

Недостаточная эффективность лечения или тяжелое обострение БА требуют повышения дозы Небуфлюзона и, если необходимо, назначения системных ГКС и/или антибиотиков при наличии инфекции.

При применении ингаляционных ГКС, в основном в высоких дозах и в течение длительного периода, возможно возникновение системного действия, но вероятность этого значительно ниже, чем при применении пероральных ГКС (см. ПЕРЕДОЗИРОВКА).

Системное действие может проявляться синдромом Кушинга, кушингоидными реакциями, угнетением надпочечников, задержкой роста у детей, снижением минерализации костей, катарактой и глаукомой. Поэтому важно, чтобы доза ингаляционных ГКС была снижена до минимально возможной, которая бы поддерживала эффективный контроль симптомов БА (см. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ).

Рекомендуется регулярно контролировать рост детей, находящихся на длительном лечении ингаляционными ГКС.

Существует индивидуальная повышенная чувствительность к ингаляционным ГКС.

В связи с возможностью угнетения функции надпочечников перевод пациентов с приема пероральных ГКС на ингаляционный Небуфлюзон требует особого внимания и постоянного контроля функции надпочечников.

Переход на ингаляционный Небуфлюзон и отмена системной терапии должны быть постепенными. Пациенты должны иметь при себе специальную карточку с предупреждением о необходимости дополнительного введения системного ГКС в экстренных ситуациях.

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

Применение флутиказона пропионата не следует прекращать внезапно.

Существуют единичные сообщения о повышении уровня глюкозы крови (см. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ), и это следует учитывать при назначении Небуфлюзона больным сахарным диабетом.

Как и при применении всех ингаляционных ГКС, особого внимания требуют пациенты с активной или латентной формой туберкулеза легких.

По данным постмаркетингового применения препарата сообщалось о клинически значимом медикаментозном взаимодействии у пациентов, применявших флутиказона пропионат и ритонавир, что приводило к системному влиянию ГКС, 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 ГКС (см. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ).

При применении Небуфлюзона в рекомендованных дозах функция и резерв надпочечников остаются в пределах нормы. Эффект от применения ингаляционного Небуфлюзона позволяет свести к минимуму потребность в пероральных ГКС. Но возможность побочного действия у пациентов, которые ранее лечились пероральными ГКС, сохраняется в течение некоторого времени. Степень нарушения функции надпочечников в отдельных ситуациях может потребовать оценки специалиста. Следует иметь в виду возможность нарушения функции надпочечников в неотложных ситуациях, включая хирургические вмешательства и другие стрессовые ситуации, и учесть необходимость назначения соответствующего лечения ГКС.

Пациентов, получающих небулизированный флутиказона пропионат, необходимо предупредить, что при ухудшении состояния они не должны повышать дозу или частоту применения, им следует обратиться за медицинской консультацией.

Полезным является применение небулизированного флутиказона пропионата через мундштук с целью избежания развития атрофических изменений кожи лица, которые возможны при длительном использовании лицевой маски.

При использовании лицевой маски на кожу, которая подвержена воздействию препарата, необходимо наносить защитный крем или тщательно умываться после проведения процедуры.

Длительное лечение ингаляционным небулизированным Небуфлюзоном необходимо отменять постепенно, под наблюдением, недопустимо внезапное прекращение терапии.

Применение в период беременности и кормления грудью. Безопасность применения Небуфлюзона в период беременности окончательно не установлена. При решении вопроса о назначении препарата в этот период необходимо взвесить ожидаемую пользу для матери и потенциальный риск для плода.

На сегодня не установлено, попадает ли флютиказона пропионат в грудное молоко. Однако, исходя из фармакологического профиля препарата, это маловероятно. Применять препарат в период кормления грудью следует только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Дети. Применяют у детей в возрасте старше 4 лет.

Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортом или работе с другими механизмами. Любое влияние маловероятно.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:

в обычных условиях после ингаляционного введения достигаются низкие концентрации флютиказона пропионата в плазме крови благодаря экстенсивному метаболизму первичного прохождения и высокому системному клиренсу препарата, опосредованному цитохромом P450 3A4 в печени и кишечнике. Поэтому вероятность клинически значимого медикаментозного взаимодействия, опосредованного флютиказона пропионатом, очень мала.

Результаты исследований по изучению медикаментозного взаимодействия с участием здоровых добровольцев показали, что ритонавир (мощный ингибитор цитохрома P450 3A4) может значительно повышать концентрацию флютиказона пропионата в плазме крови, что приведет к существенному снижению концентрации кортизола в плазме крови. По данным постмаркетингового применения препарата сообщалось о клинически значимом медикаментозном взаимодействии у пациентов, применявших флютиказона пропионат и ритонавир, что приводило к системному влиянию ГКС, включая синдром Кушинга и угнетение функции надпочечников. Поэтому следует избегать одновременного применения флютиказона пропионата и ритонавира, за исключением случаев, когда польза от такого применения будет превышать риск системного влияния ГКС (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

По данным исследований с другими ингибиторами цитохрома P450 3A4 было доказано, что они имеют очень незначительное (эритромицин) или небольшое (кетоназол) влияние на повышение системной концентрации флютиказона пропионата в плазме крови без значительного снижения концентрации кортизола. Однако одновременно применять сильные ингибиторы цитохрома P450 3A4 (например кетоназол) необходимо с осторожностью, учитывая возможность увеличения системного влияния флютиказона пропионата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА:

при применении Небуфлюзона в дозах, превышающих рекомендуемые, может возникнуть временное угнетение адреналовой функции. Это не требует оказания неотложной помощи, поскольку функция коры надпочечников восстанавливается через несколько дней, что подтверждается измерением уровня кортизола в плазме крови. Однако при применении доз, превышающих рекомендуемые, в течение длительного периода может отмечаться некоторое угнетение функции надпочечников, поэтому, возможно, будет необходим контроль адреналового резерва. В случае передозировки терапию можно продолжить в дозах, необходимых для контроля за симптомами БА. Пациенты, которые применяют дозы, превышающие рекомендуемые, должны находиться под особым наблюдением, а дозу необходимо снижать постепенно.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:

при температуре не выше 25 °С. Не допускать замораживания и воздействия прямого солнечного света. После вскрытия контейнер следует хранить в холодильнике и принять препарат в течение 12 ч. Хранить в вертикальном положении.