

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФЛІКС

(FLIX)

Склад:

діюча речовина: мометазону фуруат;

1 доза містить 51,8 мкг мометазону фуруату моногідрату, що еквівалентно 50 мкг мометазону фуруату;

допоміжні речовини: гліцерин, натрію карбоксиметилцелюлоза-целюлоза мікрокристалічна (Avisel RC-591), натрію цитрат дигідрат, кислота лимонна моногідрат, бензалконію хлориду розчин, полісорбат 80, вода очищена.

Лікарська форма. Спрей назальний, суспензія.

Основні фізико-хімічні властивості: в'язка однорідна білувата суспензія без запаху.

Фармакотерапевтична група. Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Код АТХ R01A D09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Мометазону фуруат – синтетичний кортикостероїд для місцевого застосування, який чинить виражену протизапальну дію. Локальна протизапальна дія мометазону фуруату виявляється при застосуванні доз, які не спричиняють системних ефектів.

В основному механізм протизапальної та протиалергічної дії мометазону фуруату пов'язаний з його здатністю пригнічувати виділення медіаторів алергічних реакцій. Мометазону фуруат значно зменшує синтез/вивільнення лейкотрієнів із лейкоцитів пацієнтів, які страждають на алергічні захворювання. Мометазону фуруат продемонстрував на культурі клітин у 10 разів більшу активність, ніж інші стероїди, включаючи беклометазону дипропіонат, бетаметазон, гідрокортизон та дексаметазон, щодо пригнічення синтезу/вивільнення IL-1, IL-5, IL-6 та TNF α . Він також є потужним інгібітором продукування Th₂ цитокінів, IL-4 та IL-5 із людських CD4 T-клітин. Мометазону фуруат також у 6 разів активніше, ніж беклометазону дипропіонат та бетаметазон, пригнічує продукування IL-5.

У дослідженнях із провокаційними тестами з нанесенням антигенів на слизову оболонку носа була виявлена висока протизапальна активність мометазону фууроату у формі назального спрею як у ранній, так і у пізній стадії алергічної реакції. Це було підтверджено зниженням (порівняно з плацебо) рівня гістаміну та активності еозинофілів, а також зменшенням (порівняно з початковим рівнем) кількості еозинофілів, нейтрофілів і білків адгезії епітеліальних клітин.

Виражений клінічний ефект у перші 12 годин застосування мометазону фууроату у формі назального спрею був досягнутий у 28 % пацієнтів із сезонним алергічним ринітом. У середньому (50 %) полегшення наставало протягом 35,9 години. Окрім цього, мометазону фууроат у формі назального спрею виявив значну ефективність у зменшенні симптомів порушень з боку органів зору (почервоніння, сльозотеча, свербіж) у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом.

У клінічних дослідженнях з участю пацієнтів із назальними поліпами мометазону фууроат у формі назального спрею продемонстрував значну клінічну ефективність щодо зняття закладеності носа, зменшення розмірів поліпів, відновлення нюху порівняно з плацебо.

У клінічних дослідженнях з участю пацієнтів віком від 12 років мометазону фууроат у формі назального спрею в дозі по 200 мкг двічі на день продемонстрував високу ефективність щодо послаблення симптомів риносинуситу порівняно з плацебо. Протягом 15 днів лікування симптоми риносинуситу оцінювалися за шкалою вираженості симптомів (MSS – Major Symptom Score) (біль у ділянці обличчя, відчуття тиску у пазухах носа, біль при надавлюванні, біль у ділянці пазух носа, ринорея, стікання слизу по задній стінці глотки та закладеність носа). Ефективність застосування амоксициліну по 500 мг тричі на добу значно не відрізнялася від плацебо щодо послаблення симптомів риносинуситу за шкалою MSS. Протягом періоду подальшого спостереження після завершення лікування кількість рецидивів у групі, що приймала мометазону фууроат, була низькою та порівнянною з кількістю рецидивів у групі амоксициліну і плацебо. Тривалість лікування гострих риносинуситів понад 15 днів не оцінювалася.

Фармакокінетика.

Біодоступність мометазону фууроату при застосуванні у формі назального спрею становить < 1 % у плазмі крові (відповідно до даних, отриманих при використанні чутливого методу нижньої межі кількісного визначення становить 0,25 пг/мл). Суспензія мометазону фууроату дуже слабо абсорбується зі шлунково-кишкового тракту, а та невелика кількість, що може проковтнутися та абсорбуватися, піддається активному первинному метаболізму ще до екскреції переважно у вигляді метаболітів із жовчю та деякою мірою – з сечею.

Розподіл.

Повідомлялось, що *in vitro* зв'язування мометазону фууроату з білками крові становило 98-99 % в діапазоні концентрацій 5-500 нг/мл.

Метаболізм.

При дослідженні метаболізму мометазону фууроату було доведено відсутність його основних метаболітів у плазмі. В умовах *in vitro* було визначено один з другорядних метаболітів – 6β-гідроксимометазону фууроат, який метаболізується за участю P-450 3A4(CYP3A4).

Виведення.

Період напіввиведення складає 5,8 години. Основна частина метаболітів виводиться з жовчю, решта виводиться з сечею.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування сезонного або цілорічного алергічного риніту у дорослих та дітей віком від 3 років. Профілактичне лікування алергічного риніту середнього і тяжкого перебігу рекомендується розпочати за 4 тижні до передбачуваного початку сезону пилкування.

Як допоміжний терапевтичний засіб при лікуванні антибіотиками гострих епізодів синуситів у дорослих (у тому числі літнього віку) і дітей віком від 12 років.

Лікування симптомів гострого риносинуситу без ознак тяжкої бактеріальної інфекції у дорослих і дітей віком від 12 років.

Лікування назальних поліпів та пов'язаних з ними симптомів, включаючи закладеність носа та втрату нюху, у пацієнтів віком від 18 років.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого неактивного компонента лікарського засобу.

Лікарський засіб не слід застосовувати при наявності нелікованої локалізованої інфекції слизової оболонки носової порожнини, наприклад простого герпесу.

Через пригнічувальну дію кортикостероїдів на загоєння ран пацієнтам, які нещодавно перенесли операцію на носі або травму, не слід застосовувати назальні кортикостероїди до загоєння.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Очікується, що сумісна терапія з інгібіторами CYP3A, включаючи препарати, що містять кобіцистат, збільшить ризик системних побічних ефектів. Сумісного застосування слід уникати, якщо тільки користь не перевищує підвищеного ризику виникнення системних побічних ефектів кортикостероїдів – в такому випадку стан пацієнтів потрібно контролювати щодо виникнення системних побічних ефектів кортикостероїдів.

У клінічному дослідженні мометазону фууроат застосовували одночасно з неседативним пероральним антигістамінним препаратом (лоратадин). Фармакокінетичні параметри та профіль безпеки залишилися незмінними для обох препаратів.

Особливості застосування.

Імуносупресія.

Лікарський засіб Флікс слід застосовувати з обережністю або не застосовувати зовсім пацієнтам з активною або неактивною туберкульозною інфекцією дихальних шляхів або при нелікованих грибкових, бактеріальних або системних вірусних інфекціях. Пацієнтів, які отримують кортикостероїди з потенційно пригніченим імунітетом, слід попередити про ризик зараження певними інфекціями (наприклад, вітряну віспу, кір) і про важливість отримання медичної консультації у разі такого зараження.

Інфекція *Candida*.

Локалізовані інфекції носа та глотки, спричинені *Candida albicans*, виникали внаслідок назального введення мометазону фууроату. При розвитку такої інфекції застосування мометазону фууроату слід припинити та, якщо необхідно, призначити відповідну місцеву або системну терапію.

Перфорація носової перегородки.

Випадки перфорації носової перегородки спостерігалися у пацієнтів після назального застосування кортикостероїдів, включаючи мометазону фууроат. Як і при будь-якому довготривалому місцевому лікуванні носової порожнини, пацієнтів, які застосовують мометазону фууроату протягом кількох місяців або довше, слід періодично обстежувати на можливі зміни слизової оболонки носа.

Місцевий назальний вплив.

Після 12 місяців лікування мометазону фууроатом у дослідженні пацієнтів із цілорічним ринітом не було виявлено ознак атрофії слизової оболонки носа; також мометазону фууроат мав тенденцію наближати слизову оболонку носа до нормального гістологічного фенотипу. Незважаючи на це, пацієнтів, які застосовують мометазону фууроат протягом кількох місяців або довше, слід періодично оглядати на можливі зміни слизової оболонки носа. Якщо розвивається локалізована грибкова інфекція носа або глотки, може знадобитися припинення застосування лікарського засобу Флікс та відповідне лікування. Стійке подразнення носоглотки може бути показанням для припинення застосування мометазону фууроату.

Флікс не рекомендується при перфорації носової перегородки (див. розділ «Особливості застосування»).

Носова кровотеча.

Носова кровотеча спостерігалася частіше у пацієнтів з алергічним ринітом і пацієнтів з хронічним риносинуситом з поліпами носа, які отримували мометазону фууроат, ніж у тих, хто отримував плацебо (див. розділ «Побічні реакції»).

Системна дія кортикостероїдів.

Гіперкортицизм і пригнічення надниркових залоз можуть виникнути, якщо назальні кортикостероїди, включаючи мометазону фууроат, застосовувати у дозах, вищих за рекомендовані (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), або пацієнтам із ризиком розвитку таких ефектів. У разі виникнення таких змін дозу мометазону фууроату слід повільно змінити/зменшити відповідно до прийнятих процедур припинення терапії пероральними кортикостероїдами. Ці ефекти набагато менш імовірні, ніж при застосуванні пероральних

кортикостероїдів, і можуть відрізнятися в окремих пацієнтів і залежно від виду кортикостероїдного засобу. Потенційні системні ефекти можуть включати синдром Кушинга, кушингоїдні ознаки, пригнічення надниркових залоз, затримку росту у дітей та підлітків, катаракту, глаукому та, рідше, ряд психологічних або поведінкових ефектів, включаючи психомоторну гіперактивність, розлади сну, тривожність, депресію або агресію (зокрема у дітей).

Після застосування інтраназальних кортикостероїдів повідомляли про випадки підвищення внутрішньоочного тиску (див. розділ «Особливості застосування»). При системному та місцевому (включаючи інтраназальне, інгаляційне та внутрішньоочне) застосуванні кортикостероїдів можуть спостерігатися порушення зору. Якщо у пацієнта спостерігаються такі симптоми як розмитість зору або інші розлади зору, слід розглянути питання про направлення пацієнта до офтальмолога для оцінки можливих причин розладів зору, які можуть включати катаракту, глаукому або рідкісні захворювання, такі як центральна серозна хоріоретинопатія, про які повідомлялося після застосування системних і місцевих кортикостероїдів.

Пацієнти, які переведені з тривалого застосування системно діючих кортикостероїдів на назальний спрей Флікс, потребують особливої уваги. Системна відміна кортикостероїдів у таких пацієнтів може призвести до надниркової недостатності протягом кількох місяців до відновлення функції гіпоталамо-гіпофізарної системи. Якщо у цих пацієнтів спостерігаються ознаки та симптоми надниркової недостатності або симптоми відміни (наприклад, біль у суглобах та/або м'язах, в'ялість та депресія на початку), незважаючи на полегшення назальних симптомів, слід відновити системне введення кортикостероїдів та застосувати інші способи терапії та запровадити відповідні лікувальні заходи. Таке переведення може також викрити існуючі алергічні стани, такі як алергічний кон'юнктивіт та екзема, які раніше були придушені системною терапією кортикостероїдами. Лікування дозами, вищими за рекомендовані, може призвести до клінічно значущого пригнічення функції надниркових залоз. Якщо є докази використання доз, вищих за рекомендовані, слід розглянути додаткове системне лікування кортикостероїдами під час періодів стресу або планової операції.

Порушення загоєння ран.

Через гальмівну дію кортикостероїдів на загоєння ран пацієнтам, які нещодавно перенесли виразки носової перегородки, операцію на носі або травму носа, не слід застосовувати назальні кортикостероїди до повного загоєння.

Назальні поліпи.

Безпеку та ефективність назального спрею Флікс для лікування однобічних поліпів, поліпів, пов'язаних з кістозним фіброзом, або поліпів, які повністю закупорюють носову порожнину, не вивчали. Односторонні поліпи незвичайного або неправильного вигляду, особливо якщо вони виразкові або кровоточать, слід додатково дослідити.

Застосування у педіатричній популяції.

Встановлено безпеку та ефективність мометазону фууроату для профілактики назальних симптомів сезонного алергічного риніту у педіатричних пацієнтів віком від 12 років. Застосування мометазону фууроату за цим показанням підтверджено доказами контрольованих досліджень з участю дорослих та дітей віком від 12 років. Безпека та ефективність мометазону фууроату для лікування хронічного риносинуситу з назальними поліпами у педіатричних пацієнтів віком до 18 років не встановлені. Ефективність не була продемонстрована в одному 4-

місячному дослідженні, проведеному для оцінки безпеки та ефективності мометазону фуurato при лікуванні хронічного риносинуситу з назальними поліпами у дітей віком від 6 до 17 років. Основною метою дослідження було оцінити безпеку. Загалом 127 пацієнтів із хронічним риносинуситом із назальними поліпами були рандомізовані для прийому плацебо або мометазону фуurato 100 мкг один або два рази на добу (пацієнти віком від 6 до 11 років) або 200 мкг один чи два рази на добу (пацієнти віком від 12 до 17 років). Результати цього дослідження не підтверджують ефективність мометазону фуurato при лікуванні хронічного риносинуситу з назальними поліпами у дітей. Побічні реакції, про які повідомляли в цьому дослідженні, були подібні до побічних реакцій, про які повідомлялося у пацієнтів віком від 18 років із хронічним риносинуситом із назальними поліпами.

Вплив на ріст дітей.

Контрольовані клінічні дослідження показали, що назальні кортикостероїди можуть спричиняти зниження швидкості росту у дітей. Цей ефект спостерігався у разі відсутності лабораторних доказів пригнічення осі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози (ГГН), що свідчить про те, що швидкість росту є більш чутливим показником системного впливу кортикостероїдів у педіатричних пацієнтів, ніж деякі тести функції осі ГГН, які зазвичай застосовують. Довгострокові наслідки цього зниження швидкості росту, пов'язані з назальними кортикостероїдами, включаючи вплив на кінцевий зріст дорослої людини, невідомі. Потенціал «наздоганяючого» зростання після припинення лікування назальними кортикостероїдами не був належним чином вивчений. Зростання дітей, які отримують назальні кортикостероїди, включаючи мометазону фуurato, слід регулярно контролювати (наприклад, за допомогою стадіометрії). Потенційний вплив тривалого лікування на ріст слід порівнювати з отриманими клінічними перевагами та наявністю безпечних та ефективних альтернатив лікування некортикостероїдами. Щоб звести до мінімуму системні ефекти назальних кортикостероїдів, включаючи мометазону фуurato, кожному пацієнту слід вибирати найменшу ефективну дозу.

Симптоми, не пов'язані з носом.

Хоча назальний спрей Флікс контролює назальні симптоми у більшості пацієнтів, супутнє застосування відповідної додаткової терапії може забезпечити додаткове полегшення інших симптомів, зокрема з боку очей.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Назальний спрей Флікс містить бензалконію хлорид. Бензалконію хлорид може спричиняти подразнення або набряк всередині носа, особливо при тривалому застосуванні.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Доведено, що системні (для підшкірного введення) кортикостероїди мають тератогенний ефект у тварин. Клінічні дослідження за участю вагітних або жінок, які годують груддю, не проводилися.

Препарати кортикостероїдів не слід застосовувати вагітним або жінкам, які годують груддю, якщо це не є абсолютно необхідним.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими

механізмами.

Невідомо.

Спосіб застосування та дози.

Перед кожним застосуванням слід ретельно очистити ніс від слизу.

Лікування і профілактика сезонного або цілорічного алергічного риніту у дорослих та дітей віком від 12 років. Рекомендована профілактична і терапевтична доза лікарського засобу для дорослих (у тому числі пацієнтів літнього віку) і дітей віком від 12 років становить 2 впорскування (по 50 мкг кожне) у кожную ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 200 мкг). Після досягнення лікувального ефекту для підтримуючої терапії доцільно зменшити дозу до 1 впорскування в кожную ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 100 мкг).

Якщо послаблення симптомів захворювання не вдається досягти шляхом застосування препарату в рекомендованій терапевтичній дозі, добову дозу можна збільшити до максимальної: по 4 впорскування у кожную ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 400 мкг). Після послаблення симптомів захворювання рекомендується зниження дози.

Мометазону фуруат продемонстрував клінічно значущий початок дії протягом 12 годин після першого застосування деяким пацієнтам із сезонним алергічним ринітом. Однак повну користь від лікування не можна отримати у перші 48 годин, тому пацієнту необхідно продовжувати регулярне застосування для досягнення повного терапевтичного ефекту.

Рекомендована терапевтична доза для дітей віком 3 – 11 років становить 1 впорскування (50 мкг) у кожную ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 100 мкг).

Лікування пацієнтів з сезонним алергічним ринітом слід розпочинати з профілактичного застосування препарату протягом 2 – 4 тижнів до сезону цвітіння.

Допоміжне лікування гострих епізодів синуситів. Рекомендована терапевтична доза для дорослих (у тому числі пацієнтів літнього віку) і дітей віком від 12 років становить 2 впорскування (по 50 мкг) у кожную ніздрю 2 рази на добу (загальна добова доза – 400 мкг).

Якщо послаблення симптомів захворювання не вдається досягти шляхом застосування лікарського засобу в рекомендованій терапевтичній дозі, добову дозу можна збільшити до 4 впорскувань у кожную ніздрю 2 рази на день (загальна добова доза – 800 мкг). Після послаблення симптомів захворювання рекомендується зниження дози.

Гострий риносинусит. Рекомендована терапевтична доза для дорослих і дітей віком від 12 років становить 2 впорскування (по 50 мкг) у кожную ніздрю 2 рази на добу (загальна добова доза – 400 мкг).

Назальні поліпи. Рекомендована доза для пацієнтів віком від 18 років (у тому числі для пацієнтів літнього віку) становить 2 впорскування (по 50 мкг) у кожную ніздрю 2 рази на добу (загальна добова доза – 400 мкг). Після досягнення клінічного ефекту рекомендовано зменшити дозу до 2 впорскувань у кожную ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 200 мкг).

Діти.

Сезонний алергічний риніт і цілорічний риніт. Безпека та ефективність назального спрею мометазону фуuratoу дітям віком до 3 років не встановлені.

Поліпоз носа. Безпека та ефективність назального спрею мометазону фуuratoу у дітей та підлітків віком до 18 років не встановлені.

Передозування.

Малоймовірно, що передозування буде потребувати іншої терапії, окрім спостереження.

Інгаляція або пероральне введення надмірних доз кортикостероїдів може призвести до пригнічення функції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи.

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки.

Носова кровотеча, як правило, була самообмежувальною та помірною за тяжкістю, і виникала з вищою частотою порівняно з плацебо (5 %), але з порівнянною або нижчою частотою згідно з досліджуваними контрольними назальними кортикостероїдами (до 15 %), як зазначено в клінічних дослідженнях алергічного риніту. Частота всіх інших побічних ефектів була порівняна з частотою плацебо. У пацієнтів, які отримували лікування поліпозу носа, загальна частота побічних ефектів була подібною до такої, що спостерігалася у пацієнтів з алергічним ринітом.

Можливі системні ефекти назальних кортикостероїдів, особливо при призначенні високих доз протягом тривалого часу.

Табличний перелік побічних реакцій.

Побічні реакції, пов'язані з лікуванням ($\geq 1\%$), про які повідомляли у клінічних дослідженнях у пацієнтів з алергічним ринітом або поліпозом носа та після виходу на ринок, незалежно від показань, представлених у таблиці. Всі побічні реакції приведено за системою класів та органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними).

Побічні реакції, пов'язані з лікуванням, повідомлені за класами систем органів і частотою.

Система, орган, клас	Дуже часто	Часто	Частота невідома
Інфекції та інвазії		Фарингіт. Інфекції верхніх дихальних шляхів †	

З боку імунної системи			Гіперчутливість, включаючи анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм і задишка.
З боку нервової системи		Головний біль.	
З боку органів зору			Глаукома; Підвищення внутрішньоочного тиску; Катаракта. Затуманення зору (див. розділ «Особливості застосування»).
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	Носова кровотеча *	Носова кровотеча. Печіння у носі. Подразнення носа. Виразка носа.	Перфорація носової перегородки.
З боку шлунково-кишкового тракту		Подразнення горла *	Порушення смаку та нюху.

* для дозування двічі на добу для поліпозу носа.

† реєструється з нетиповою частотою для дозування двічі на добу для лікування поліпозу носа.

Педіатричні пацієнти.

У педіатричній популяції частота побічних ефектів, зареєстрованих у клінічних дослідженнях, наприклад, носова кровотеча (6 %), головний біль (3 %), подразнення носа (2 %) і чхання (2 %), була порівняна з плацебо.

Наступні клінічно значущі побічні реакції описані в інших розділах

- Носова кровотеча, виразки, інфекція *Candida albicans*, порушення загоєння ран (див. розділ «Особливості застосування»);
- Глаукома та катаракта (див. розділ «Особливості застосування»);
- Імуносупресія та ризик інфекцій (див. розділ «Особливості застосування»);
- Гіперкортицизм і пригнічення надниркових залоз, включаючи зниження росту (див. розділи «Особливості застосування»).

-

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Не заморожувати.

Упаковка.

По 9 г або 18 г у поліетиленовому флаконі з насосом-дозатором; по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АБДІ ІБРАХІМ Ілач Санаї ве Тіджарет А.Ш.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Орхан Газі Махаллеші, Тунч Джаддесі №3, Есенюрт, Стамбул, Туреччина.

Заявник.

Дельта Медікел Промоушнз АГ.

Місцезнаходження заявника.

Отенбахгассе 26, Цюрих СН – 8001, Швейцарія.