

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

FLIXOTIDE DISKUS 50 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, odmerjeni
FLIXOTIDE DISKUS 100 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, odmerjeni
FLIXOTIDE DISKUS 250 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, odmerjeni
FLIXOTIDE DISKUS 500 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, odmerjeni

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

FLIXOTIDE DISKUS 50 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, odmerjeni
En odmerek (en vdih) vsebuje 50 mikrogramov flutikazonpropionata.
FLIXOTIDE DISKUS 100 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, odmerjeni
En odmerek (en vdih) vsebuje 100 mikrogramov flutikazonpropionata.
FLIXOTIDE DISKUS 250 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, odmerjeni
En odmerek (en vdih) vsebuje 250 mikrogramov flutikazonpropionata.
FLIXOTIDE DISKUS 500 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, odmerjeni
En odmerek (en vdih) vsebuje 500 mikrogramov flutikazonpropionata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Laktoza monohidrat

En odmerek zdravila FLIXOTIDE DISKUS (ne glede na jakost) vsebuje največ do 11,8 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje, odmerjeni
Prašek je bele do skoraj bele barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Astma

Flutikazonpropionat deluje v pljučih izrazito protivnetno.

Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili samo z bronhodilatatorjem ali drugim preventivnim zdravilom, flutikazonpropionat ublaži simptome in zmanjša število poslabšanj astme (astmatičnih napadov).

Huda astma je lahko tudi smrtno nevarna, zato je v takšnih primerih potreben reden zdravniški nadzor. Bolniki s hudo astmo imajo kontinuirane simptome in pogostna poslabšanja astme ter omejeno telesno zmogljivost. Vrednost največjega pretoka zraka med izdihom (PEF vrednost; *Peak Expiratory Flow*) je manjša od 60 % normalne vrednosti, variabilnost PEF vrednosti pa večja od 30 %. Po uporabi bronhodilatatorja se PEF vrednost običajno ne povrne povsem v območje normalne vrednosti. Ti bolniki bodo potrebovali zdravljenje z visokimi odmerki inhalacijskih (glejte poglavje 4.2) ali peroralnih kortikosteroidov. V primeru nenadnega poslabšanja simptomov bo morda treba v okviru nujne zdravniške pomoči odmerek kortikosteroida povečati.

• Odrasli

Preventivno zdravljenje pri:

- bolnikov z blago astmo (PEF vrednosti večje od 80 % normalne vrednosti; variabilnost PEF vrednosti manjša od 20 %), ki potrebujejo intermitentno simptomatsko zdravljenje astme z bronhodilatatorjem pogosteje kot le občasno;
- bolnikov z zmerno astmo (PEF vrednosti med 60 in 80 % normalne vrednosti; variabilnost PEF vrednosti med 20 in 30 %), ki potrebujejo redno zdravljenje astme z zdravili in pri bolnikih z nestabilno ali slabšajočo se astmo, kljub zdravljenju s splošno razpoložljivimi preventivnimi zdravili ali samo z bronhodilatatorjem;
- bolnikov s hudo (kronično) astmo (PEF vrednosti manjše od 60 % normalne vrednosti; variabilnost PEF vrednosti večja od 30 %). Po uvedbi inhalacijskega flutikazonpropionata je pri številnih bolnikih, ki za zadostno nadzorovanost simptomov potrebujejo sistemske kortikosteroide, odmerek le-teh mogoče znatno zmanjšati ali zdravljenje s peroralnimi kortikosteroidi celo povsem ukiniti.

- **Otroci, stari 4 leta in starejši**

Otroci z astmo, stari 4 leta in starejši, ki potrebujejo zdravljenje s preventivnimi zdravili, tudi tisti, pri katerih astme s splošno razpoložljivimi preventivnimi zdravili ni možno ustrezno nadzorovati.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo FLIXOTIDE DISKUS je namenjeno izključno za inhaliranje.

Bolnikom je treba pojasniti, da je zdravljenje z inhalacijskim flutikazonpropionatom preventivno, ter da morajo flutikazonpropionat uporabljati redno, tudi takrat, ko nimajo simptomov bolezni.

Astma

Terapevtski učinek se pojavi v štirih do sedmih dneh po začetku zdravljenja. Pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z inhalacijskimi steroidi, se lahko korist zdravila pojavi že 24 ur po začetku zdravljenja.

Če bolniki opazijo, da se učinkovitost zdravljenja s kratkodelujočim bronhodilatatorjem zmanjšuje, ali da potrebujejo več inhalacij kot običajno, se morajo posvetovati z zdravnikom.

- **Odrasli in mladostniki, stari 16 let in starejši**

100 do 1000 mikrogramov dvakrat dnevno.

Začetni odmerek inhalacijskega flutikazonpropionata je treba prilagoditi stopnji astme:

Blaga astma:	100 do 250 mikrogramov dvakrat dnevno;
Zmerna astma:	250 do 500 mikrogramov dvakrat dnevno;
Huda astma:	500 do 1000 mikrogramov dvakrat dnevno.

V skladu z odzivom posameznega bolnika se med nadaljevanjem zdravljenja odmerek lahko prilagaja, dokler ni dosežen nadzor nad simptomi, ali zmanjšuje do najmanjšega še učinkovitega odmerka.

Začetni odmerek flutikazonpropionata se lahko določi tudi tako, da se ga uskladi s polovico skupnega dnevnega odmerka beklometazondipropionata ali ekvivalenta, ki se ga uporablja z odmernim pršilnikom.

- **Otroci, stari od 4 do 15 let**

50 do 200 mikrogramov dvakrat dnevno.

Pri številnih otrocih bo astma dobro nadzorovana pri režimu odmerjanja 50 do 100 mikrogramov dvakrat dnevno. Otrokom z nezadostno nadzorovano astmo lahko koristi povečevanje odmerka do 200 mikrogramov dvakrat dnevno.

Začetni odmerek inhalacijskega flutikazonpropionata je treba prilagoditi stopnji astme.

V skladu z odzivom posameznega bolnika se med nadaljevanjem zdravljenja odmerek lahko prilagaja, dokler ni dosežen nadzor nad simptomi, ali zmanjšuje do najmanjšega še učinkovitega odmerka.

- **Otroci, mlajši od 4 let**

Zaradi nezanesljivosti pravilne uporabe in koordinacije dihalne tehnike z napravo DISKUS pri otrocih, mlajših od 4 let, uporabe zdravila FLIXOTIDE DISKUS ne priporočamo. Priporočamo uporabo pršilnika s podaljškomo. Prosimo, da glede odmerjanja pri otrocih, mlajših od 4 let, upoštevate priporočila za odmerjanje zdravila FLIXOTIDE inhalacijska suspenzija pod tlakom.

- **Posebne skupine bolnikov**

Pri starejših bolnikih in bolnikih z okvaro jeter ali ledvic odmerkov ni treba prilagajati.

Bolnike je treba natančno poučiti o pravilni uporabi naprave DISKUS.

Za podrobnejša navodila za uporabo naprave DISKUS glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pogostejša uporaba kratkodelujočih inhalacijskih agonistov receptorjev beta-2 za nadzorovanje simptomov astme kaže na njeno slabšo nadzorovanost. V takšnih primerih je treba načrt zdravljenja posameznega bolnika ponovno ovrednotiti.

Nenadno in progresivno slabšanje nadzorovanosti astme je lahko smrtno nevarno. V takšnih primerih je treba razmisliti o povečanju odmerka kortikosteroida. Pri bolnikih s tveganjem se lahko uvede dnevno merjenje največjega pretoka zraka.

Sistemske učinke se lahko pojavijo pri kateremkoli inhalacijskem kortikosteroidu, še posebej v primeru velikih odmerkov, predpisanih za daljše obdobje. Verjetnost pojava sistemskih učinkov pa je vendarle veliko manjša kot pri peroralnih kortikosteroidih (glejte poglavje 4.9). Možni sistemski učinki vključujejo Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, supresijo nadledvične žleze, zastoj rasti pri otrocih in mladostnikih, zmanjšanje kostne gostote, katarakto in glavkom. Redkeje pa se pojavi spekter psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresivnostjo (zlasti pri otrocih). Torej je pomembno, da se odmerek inhalacijskega kortikosteroida zmanjšuje do najmanjšega odmerka, ki še zagotavlja učinkovito nadzorovanost bolezni (glejte poglavje 4.8).

Pri otrocih, ki se dolgotrajno zdravijo z inhalacijskim kortikosteroidom, je priporočljivo opravljati redne meritve telesne višine.

V primerih nujnih stanj (vključno z operacijami) je vedno treba upoštevati možnost okrnjenega adrenalnega odziva; to velja tudi v elektivnih okoliščinah, za katere je verjetno, da povzročijo stres,

zlasti pri bolnikih, ki dolgo časa jemljejo visoke odmerke. Razmisliti je treba o dodatnem zdravljenju s kortikosteroidi, primernem za določeno klinično situacijo (glejte poglavje 4.9).

Zaradi možnega okvarjenega odziva nadledvične žleze je pri bolnikih, ki so se zdravili s peroralnimi steroidi in prehajajo na zdravljenje z inhalacijskim flutikazonpropionatom, potrebna posebna previdnost. Pri takšnih bolnikih je potreben reden nadzor delovanja skorje nadledvične žleze.

Po uvedbi zdravljenja z inhalacijskim flutikazonpropionatom je treba sistemsko zdravljenje ukinjati postopoma. Bolnike je treba opozoriti, da je v primeru stresa lahko potrebno dodatno zdravljenje.

Zamenjava sistema steroida z inhalacijskim zdravljenjem lahko razkrije alergije, npr. alergični rinitis ali ekcem, ki jih je dotlej nadzorovalo sistemsko zdravilo.

Zdravljenje z zdravilom FLIXOTIDE DISKUS se ne sme prekiniti nenadoma.

Zelo redko so poročali o povečanih vrednostih glukoze v krvi (glejte poglavje 4.8), kar je treba upoštevati pri predpisovanju zdravila bolnikom, ki imajo v anamnezi sladkorno bolezen.

Tako kot pri vseh inhalacijskih kortikosteroidih je posebna previdnost potrebna pri bolnikih z aktivno ali "mirujočo" pljučno tuberkulozo.

Pri bolnikih, ki so prejeli flutikazonpropionat in ritonavir, so na podlagi izkušenj v obdobju trženja zdravila poročali o klinično pomembnih interakcijah, ki so imele za posledico sistemske kortikosteroidne učinke, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Sočasni uporabi flutikazonpropionata in ritonavirja se je torej treba izogibati, razen v primerih, ko morebitna korist za bolnika prevlada nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov (glejte poglavje 4.5).

Tako kot pri drugem inhalacijskem zdravljenju se lahko pojavi paradoksn bronhospazem s takojšnjim poslabšanjem piskajočega dihanja po uporabi zdravila. To stanje je treba nemudoma zdraviti s hitro- in kratkodelujočim inhalacijskim bronhodilatatorjem. Uporabo flutikazonpropionata je treba takoj prekiniti, bolnikovo stanje je treba oceniti in uvesti drugo zdravljenje, če je treba (glejte poglavje 4.8).

V študijah bolnikov s KOPB, ki so dobivali 500 mikrogramov flutikazonpropionata, so bili številnejši primeri pljučnice (glejte poglavje 4.8). Zdravniki morajo biti pozorni na možen pojav pljučnice pri bolnikih s KOPB, ker se klinična slika pljučnice pogosto prekriva s klinično sliko poslabšanja.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Motnje vida

Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topični uporabi kortikosteroidov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V običajnih okoliščinah so po inhalacijskem odmerjanju dosežene zelo nizke plazemske koncentracije flutikazonpropionata, kar je posledica znatne presnove prvega prehoda in visokega sistema očistka s citokromom P450 3A4 v črevesju in jetrih. Klinično pomembne interakcije s flutikazonpropionatom so zato malo verjetne.

Pri zdravih osebah je bilo s študijo medsebojnega delovanja z drugimi zdravili dokazano, da lahko ritonavir (zelo močan zaviralec citokroma P450 3A4) znatneje zveča plazemske koncentracije

flutikazonpropionata, kar se odraža v znatno zmanjšanih koncentracijah serumskega kortizola. Drugi zaviralci citokroma CYP 3A4 neznatno (eritromicin) in v manjši meri (ketokonazol) povečajo sistemsko izpostavljenost flutikazonpropionatu, pri čemer ni opaziti zmanjšanih koncentracij serumskega kortizola. Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev citokroma P450 3A4 (npr. ketokonazol) pa vseeno priporočamo previdnost, saj obstaja možnost za povečano sistemsko izpostavljenost flutikazonpropionatu.

Pri bolnikih, ki so prejeli intranazalni ali inhalacijski flutikazonpropionat in ritonavir, so na podlagi izkušenj v obdobju trženja zdravila poročali o klinično pomembnih interakcijah, ki so imele za posledico sistemske kortikosteroidne učinke, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Sočasni uporabi flutikazonpropionata in ritonavirja se je torej treba izogibati, razen v primerih, ko morebitna korist za bolnika prevlada nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov.

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci encimov CYP3A, vključno z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, se pričakuje povečano tveganje za sistemske neželene učinke. Sočasni uporabi se je treba izogniti, razen če korist odtehta povečano tveganje za pojav sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov; v tem primeru je treba bolnike nadzorovati glede sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o nosečnicah so omejeni. O uporabi flutikazonpropionata med nosečnostjo je treba razmisliti, če pričakovana korist za mater prevlada nad kakršnimkoli možnim tveganjem za plod.

Rezultati retrospektivne epidemiološke študije po izpostavljenosti flutikazonpropionatu v prvem trimesečju nosečnosti ne kažejo na povečano tveganje za resne prirojene malformacije (RPM) v primerjavi z ostalimi inhalacijskimi kortikosteroidi.

Dojenje

Izločanje flutikazonpropionata v materino mleko ni bilo raziskano. Če so bile pri doječih laboratorijskih podganah po subkutani uporabi dosežene merljive vrednosti v plazmi, so flutikazonpropionat zasledili tudi v mleku. Vendar pa je po inhalaciji priporočenih odmerkov pri bolnikih verjetno, da bodo vrednosti flutikazonpropionata v plazmi majhne.

Pred uporabo flutikazonpropionata med dojenjem je treba oceniti, če pričakovana korist za mater prevlada nad kakršnimkoli možnim tveganjem za otroka.

Plodnost

V študijah toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih so se značilni glukokortikoidni učinki pojavili le pri sistemski izpostavljenosti, ki je presegala tisto, opaženo pri uporabi priporočenih odmerkov za inhalacijo.

Ni podatkov o vplivu flutikazonpropionata na plodnost pri človeku. Študije na živalih ne kažejo učinkov flutikazonpropionata na plodnost samcev ali samic.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Malo je verjetno, da bi zdravilo FLIXOTIDE DISKUS imelo tovrsten vpliv.

4.8 Neželeni učinki

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost je navedena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Zelo pogosti, pogosti in občasni neželeni učinki so bili na splošno določeni na podlagi

podatkov, pridobljenih v kliničnih raziskavah. Redki in zelo redki neželeni učinki so bili na splošno določeni na podlagi podatkov iz spontanih poročil.

Infekcijske in parazitske bolezni

Zelo pogosti: kandidoza ustne votline in žrela.

Pri nekaterih bolnikih se pojavi kandidoza ustne votline in žrela (soor). Pri teh bolnikih priporočamo, da po uporabi zdravila FLIXOTIDE DISKUS ustno votlino izperejo z vodo. Simptomatska kandidoza se lahko, ob sočasnem nadaljevanju zdravljenja z zdravilom FLIXOTIDE DISKUS, zdravi z lokalnimi protiglivičnimi zdravili.

Pogosti: pljučnica (pri bolnikih s KOPB);

Redki: kandidoza požiralnika.

Bolezni imunskega sistema

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah z naslednjimi manifestacijami:

Občasni: preobčutljivostne kožne reakcije.

Zelo redki: angioedem (predvsem edem obraza in orofaringealni edem), respiratorni simptomi (dispneja in/ali bronhospazem) in anafilaksijske reakcije.

Bolezni endokrinega sistema

Možni sistemski učinki vključujejo (glejte poglavje 4.4):

Zelo redki: Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, supresija nadledvične žleze, zastoj rasti, zmanjšanje kostne gostote, katarakta in glavkom.

Presnovne in prehranske motnje

Zelo redki: hiperglikemija.

Psihiatrične motnje

Zelo redki: anksioznost, motnje spanja in vedenjske spremembe vključno s hiperaktivnostjo ter razdražljivostjo (predvsem pri otrocih).

Neznani: depresija in agresivnost (predvsem pri otrocih).

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: hripavost.

Pri posameznih bolnikih lahko inhalacijski flutikazonpropionat povzroči hripavost, pri čemer lahko pomaga izpiranje ustne votline z vodo neposredno po inhalaciji.

Zelo redki: paradokсни bronhospazem (glejte poglavje 4.4).

Neznani: epistaksa.

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: kontuzije.

Očesne bolezni

Neznani: zamegljen vid (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Akutna uporaba inhalacijskega flutikazonpropionata v odmerkih, ki so večji od priporočenih, lahko povzroči začasno supresijo osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza. Nujni ukrepi zaradi tega običajno niso potrebni, saj se adrenalna funkcija v nekaj dneh povrne.

Če uporaba večjih odmerkov od priporočenih traja daljše obdobje, je možna znatna supresija nadledvične žleze. Pri otrocih, ki so bili večjim odmerkom od dovoljenih (tipično 1000 mikrogramov dnevno in več) izpostavljeni preko daljšega časovnega obdobja (več mesecev ali let), so zelo redko poročali o akutni adrenalni krizi. Opažene značilnosti so vključevale hipoglikemijo in posledično zmanjšano stopnjo zavesti in/ali konvulzije. Okoliščine, ki lahko sprožijo akutno adrenalno krizo, vključujejo travmo, kirurški poseg, okužbo ali kakršnokoli nenadno zmanjšanje odmerka.

Zdravljenje

Bolnike, ki so uporabljali odmerke, višje od priporočenih, je treba skrbno nadzirati, odmerek pa postopoma zmanjševati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, za inhalacijo (glukokortikoidi), oznaka ATC: R03BA05

Klinične študije

TORCH (TOWards a Revolution in COPD Health) je bila tri leta trajajoča študija, katere cilj je bil pri bolnikih s KOPB oceniti učinek zdravljenja z zdravilom salmeterol flutikazonpropionat DISKUS 50/500 mikrogramov dvakrat na dan, salmeterolijev ksinafoat DISKUSOM 50 mikrogramov dvakrat na dan, flutikazonpropionat (FP) DISKUSOM 500 mikrogramov dvakrat na dan ali s placebom na umrljivost zaradi vseh vzrokov. Bolniki z zmerno do hudo KOPB z izhodiščnim (pred uporabo bronhodilatatorja) FEV₁ < 60% pričakovane normalne vrednosti so bili randomizirano razporejeni v dvojno slepe skupine. V času študije je bilo bolnikom dovoljeno uporabljati zdravila, ki so jih sicer običajno uporabljali za

zdravljenje KOPB, z izjemo drugih inhalacijskih kortikosteroidov, dolgo delujočih bronhodilatatorjev in dolgo delujočih sistemskih kortikosteroidov. Status preživetja po 3 letih je bil določen za vse bolnike, ne glede na to, če so študijsko zdravilo morda prenehali jemati. Primarni cilj študije je bil ugotoviti zmanjšanje umrljivosti zaradi vseh vzrokov po 3 letih uporabe zdravila salmeterol flutikazonpropionat DISKUS v primerjavi s placebom.

	placebo N=1524	salmeterolijev ksinafoat 50 N=1521	flutikazonpropionat (FP) 500 N=1534	salmeterol flutikazonpropionat 50/500 N=1533
Umrljivost zaradi vseh vzrokov po 3 letih				
Število smrti (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
razmerje tveganja v primerjavi s placebom, (IZ) p-vrednost	/	0,879 (0,73 do 1,06) 0,180	1,060 (0,89 do 1,27) 0,525	0,825 (0,68 do 1,00) 0,052 ¹
razmerje tveganja salmeterol flutikazonpropionat 50/500 vs posamezne komponente (IZ) p-vrednost	/	0,932 (0,77 do 1,13) 0,481	0,774 (0,64 do 0,93) 0,007	/

¹ p-vrednost je prilagojena glede na 2 vmesni analizi primerjave primarne učinkovitosti iz log-rank testa, stratificiranega glede na kadilski status

Izkazan je bil trend izboljšanja preživetja pri osebah, zdravljenih s salmeterol flutikazonpropionatom, v primerjavi s placebom po 3 letih, kljub temu pa ni dosegel nivoja statistične razlike pri vrednosti $p \leq 0,05$.

Odstotek bolnikov, ki so v obdobju 3 let umrli zaradi s KOPB povezanih vzrokov, je znašal 6,0 % pri placebu, 6,1 % pri salmeterolijevem ksinafoatu, 6,9 % pri FP in 4,7 % pri salmeterol flutikazonpropionatu. Srednje število zmernih do hudih poslabšanj na leto se je signifikantno značilno zmanjšalo pri bolnikih, ki so prejeli salmeterol flutikazonpropionat v primerjavi s salmeterolom, flutikazonpropionatom in placebom (srednja vrednost v skupini, ki je prejela salmeterol flutikazonpropionat je 0,85 v primerjavi z 0,97 v skupini, ki je prejela salmeterol, 0,93 v skupini, ki je prejela flutikazonpropionat in 1,13 v placebo skupini). Te podatke lahko prevedemo kot zmanjšanje števila zmernih do hudih poslabšanj za 25 % (95 % IZ (interval zaupanja) 19 % do 31 %; $p < 0,001$) v primerjavi s placebom. Salmeterol flutikazonpropionat je v primerjavi s salmeterolijevim ksinafoatom zmanjšal število poslabšanj za 12 % (95 % IZ 5 % do 19 %; $p = 0,002$) in v primerjavi s FP za 9 % (95 % IZ 1 % do 16 %; $p = 0,024$). Salmeterolijev ksinafoat in FP sta v primerjavi s placebom pomembno zmanjšala število poslabšanj, in sicer salmeterolijev ksinafoat za 15 % (95 % IZ 7 % do 22 %; $p < 0,001$) in FP za 18 % (95 % IZ 11 % do 24 %; $p < 0,001$).

Z zdravjem povezana kakovost življenja, merjena po vprašalniku St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) je bila v primerjavi s placebom izboljšana pri vseh oblikah aktivnega zdravljenja. Povprečna vrednost izboljšanja v obdobju 3 let za salmeterol flutikazonpropionat je v primerjavi s placebom znašala -3,1 enote (95 % IZ -4,1 do -2,1; $p < 0,001$). V primerjavi s salmeterolijevim ksinafoatom je izboljšanje znašalo -2,2 enoti ($p < 0,001$) in v primerjavi s FP -1,2 enoti ($p = 0,017$). Zmanjšanje -4 enote velja kot klinično pomembno.

Ocenjena triletna verjetnost pljučnice kot neželenega učinka zdravila je bila za placebo 12,3 %, za salmeterolijev ksinafoat 13,3 %, za FP 18,3 % in za salmeterol flutikazonpropionat 19,6 % (razmerje tveganja za salmeterol flutikazonpropionat v primerjavi s placebom: 1,64; 95 % IZ 1,33 do 2,01, $p < 0,001$). Porasta s pljučnico povezanih smrti ni bilo; v času zdravljenja je bilo število primarno

pljučnici pripisanih smrti sledeče: 7 pri placebu, 9 pri salmeterolijevem ksinafoatu, 13 za FP in 8 za salmeterol flutikazonpropionat. Ni bilo statistično pomembne razlike v verjetnosti za zlom kosti (5,1 % placebo, 5,1 % salmeterolijev ksinafoat, 5,4 % FP in 6,3 % salmeterol flutikazonpropionat); razmerje tveganja za salmeterol flutikazonpropionat v primerjavi s placebom: 1,22 (95 % IZ: 0,87 do 1,72, $p = 0,248$).

S placebom nadzorovana klinična preskušanja, ki so trajala 6 oziroma 12 mesecev, so pokazala, da se z redno uporabo zdravila salmeterol flutikazonpropionat DISKUS 50 mikrogramov/500 mikrogramov izboljša pljučna funkcija, ublaži zasoplost in zmanjša pogostnost uporabe olajševalca.

Uporaba zdravil, ki vsebujejo flutikazonpropionat (FP), pri astmi med nosečnostjo
Izvedena je bila opazovalna retrospektivna epidemiološka kohortna študija z uporabo elektronske zdravstvene dokumentacije v Veliki Britaniji. Namen študije je bil oceniti tveganje za resne prirojene malformacije po izpostavljenosti samemu FP in kombinaciji salmeterol-FP v prvem trimesečju nosečnosti v primerjavi z izpostavljenostjo inhalacijskim kortikosteroidom, ki ne vsebujejo FP. Študija ni vključevala primerjave s placebom.

Kohorta z astmo je zajela 5362 nosečnosti, med katerimi so bile ženske v prvem trimesečju izpostavljene inhalacijskim kortikosteroidom, in ugotovili so 131 resnih prirojnih malformacij; 1612 (30 %) žensk je bilo izpostavljenih FP ali kombinaciji salmeterol-FP in pri otrocih teh žensk je bilo ugotovljenih 42 resnih prirojnih malformacij. Prilagojeno razmerje obetov za resne prirojene malformacije, odkrite do 1 leta, je bilo pri izpostavljenih ženskah z zmerno astmo 1,1 (95-odstotni IZ: 0,5-2,3) pri izpostavljenosti FP v primerjavi z obeti pri izpostavljenosti drugim inhalacijskim kortikosteroidom, pri ženskah z izrazito do hudo astmo pa 1,2 (95-odstotni IZ: 0,7-2,0). Med ženskami, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene samemu FP, in tistimi, ki so bile v tem obdobju izpostavljene kombinaciji salmeterol-FP, niso ugotovili razlike v tveganju za resne prirojene malformacije. Absolutno tveganje za resne prirojene malformacije je v skupinah glede na težavnost astme segalo od 2,0 do 2,9 na 100 nosečnosti, izpostavljenih FP. To je primerljivo izsledkom študije 15840 nosečnosti, neizpostavljenih zdravilom za astmo, v podatkovni zbirki General Practice Research Database (2,8 resnih prirojnih malformacij na 100 nosečnosti).

Mehanizem delovanja

Inhalacijski flutikazonpropionat ima pri priporočenih odmerkih v pljučih močan glukokortikoidni protivnetni učinek s posledično ublažitvijo simptomov in zmanjšanjem števila poslabšanj astme. Njegovi neželeni učinki so v primerjavi s sistemsko uporabo kortikosteroidov redkejši.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost flutikazonpropionata za vsak inhalacijski pripomoček, ki je na voljo, je bila ocenjena s primerjavo inhalacijskih in intravenskih farmakokinetičnih podatkov znotraj študij in med študijami. Pri zdravih odraslih preiskovancih je bila absolutna biološka uporabnost ocenjena za flutikazonpropionat DISKUS (7,8 %), flutikazonpropionat Diskhaler (9,0 %) in flutikazonpropionat pršilnik (10,9 %).

Pri bolnikih z astmo ali KOPB so opazili manjšo stopnjo sistemske izpostavljenosti flutikazonpropionatu.

Flutikazonpropionat se sistemsko absorbira pretežno preko pljuč. Na začetku je absorpcija hitra, nato pa podaljšana. Preostanek inhaliranega odmerka lahko bolnik pogoltne, vendar pa to zaradi majhne vodotopnosti in predsistemske presnove (posledično je peroralna razpoložljivost manjša od 1 %) le malo vpliva na sistemsko izpostavljenost. Sistemska izpostavljenost se povečuje linearno s povečevanjem inhalacijskega odmerka.

Porazdelitev

V stanju ravnotežja ima flutikazonpropionat velik volumen porazdelitve (približno 300 litrov). Vezava na plazemske proteine je zmerno visoka (91 %).

Biotransformacija

Iz sistemske cirkulacije se flutikazonpropionat hitro očisti, predvsem s presnovo do neaktivnih presnovkov karboksilne kisline, pri čemer je udeležen encim CYP3A4 citokroma P450. Previdnost je potrebna pri sočasnem dajanju znanih zaviralcev CYP3A4, saj pri tem obstaja možnost za povečanje sistemske izpostavljenosti flutikazonpropionatu.

Izločanje

Za flutikazonpropionat je značilen velik plazemski očistek (1150 ml/min; 19,17 ml/s) in približno 8-urni končni razpolovni čas. Ledvični očistek flutikazonpropionata je neznaten (manj kot 0,2 %) in manj kot 5 % v obliki presnovkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

S študijami toksičnega vpliva so odkrili le skupino učinkov, ki so značilni za močne kortikosteroide in to le pri odmerkih, ki so znatno presegali za zdravljenje priporočene odmerke. S testi toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih niso odkrili novih učinkov, ravno tako ne pri študijah škodljivih vplivov na razmnoževanje in študijah teratogenosti.

In vitro in *in vivo* flutikazonpropionat ne deluje mutageno. Ni bilo dokazano, da bi pri glodalcih imel tumorogen potencial. Pri živalih ne deluje niti dražeče niti senzibilizirajoče.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Laktoza monohidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

FLIXOTIDE DISKUS 50 mikrogramov: 18 mesecev

FLIXOTIDE DISKUS 100 mikrogramov: 2 leti

FLIXOTIDE DISKUS 250 mikrogramov: 3 leta

FLIXOTIDE DISKUS 500 mikrogramov: 3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravilo FLIXOTIDE DISKUS se nahaja v ovitku iz laminirane aluminijaste folije, ki jo odprite samo pred prvo uporabo. Ko je enkrat odprta, jo zavržite.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Škatla vsebuje napravo iz lite plastike (DISKUS), ki se nahaja v laminirani aluminijasti foliji. DISKUS je sestavljen iz zunanega ohišja, ustnika, vzmeti in števca preostalih odmerkov. Prašek za inhaliranje se enakomerno razporejen v odmerke nahaja med dvema plastema odmernega traku v notranjosti naprave. Vse štiri jakosti naprave DISKUS vsebujejo 60 odmerkov.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

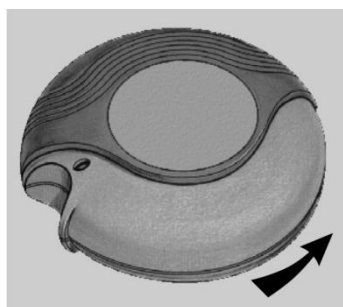
NAVODILA ZA UPORABO ZDRAVILA FLIXOTIDE DISKUS

FLIXOTIDE DISKUS se nahaja v ovitku iz laminirane aluminijaste folije, ki zagotavlja zaščito pred vlago. Folijo naj bolnik odpre pred prvo uporabo, potem pa naj jo zavrže.

A. Opis naprave DISKUS:

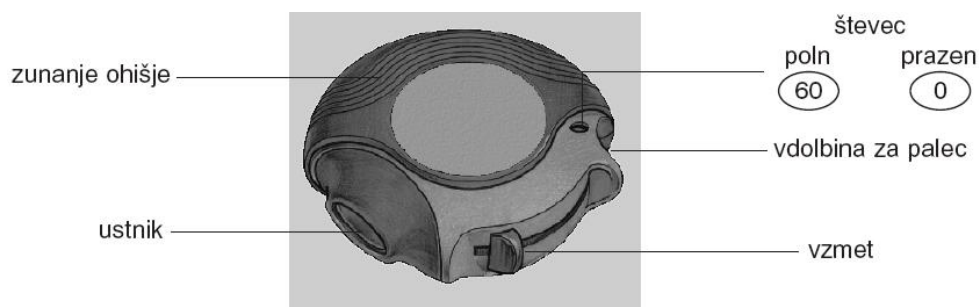
Ko bolnik vzame DISKUS iz škatle in odstrani ovitek iz laminirane aluminijaste folije, je v zaprtem položaju.

Slika 1: DISKUS v zaprtem položaju



Nov DISKUS vsebuje 60 odmerkov zdravila. Števec odmerkov kaže število preostalih odmerkov zdravila.

Slika 2: DISKUS v odprtem položaju



DISKUS vsebuje 60 posamezno zaščitene odmerkov zdravila v obliki praška za inhaliranje.

Vsak odmerek je natančno odmerjen in higiensko zaščiteno. Posebno vzdrževanje in ponovno polnjenje ni potrebno.

Števec odmerkov na vrhu naprave DISKUS kaže število preostalih odmerkov. Številke od 5 do 0 so rdeče in opozarjajo, da je preostalo le še nekaj odmerkov zdravila.

B. Delovanje naprave DISKUS:

S potegom vzmeti v ustniku bolnik odpre majhno luknjico in s tem pripravi odmerek zdravila, ki ga lahko vdihne. Ko DISKUS zapre, se vzmet avtomatično vrne v prvotni položaj in tako pripravi naslednji odmerek.

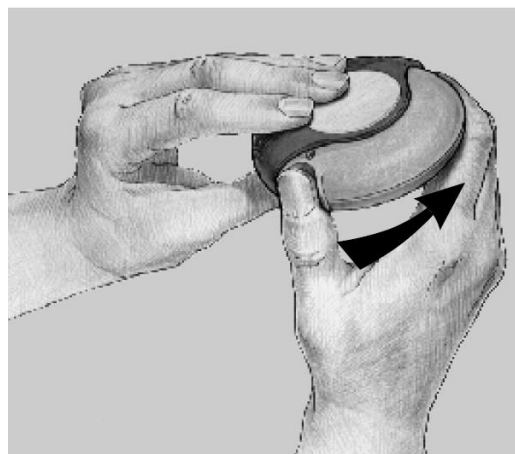
C. Uporaba naprave DISKUS:

Uporaba naprave DISKUS je preprosta. Bolnik naj sledi petim korakom, ki so opisani v nadaljevanju:

1. Odpiranje naprave DISKUS:

DISKUS naj odpre tako, da ga z eno roko prime za ohišje, palec druge roke pa namesti v vdolbino za palec in ga nato potisne stran od sebe, kolikor je le mogoče (glejte *Slika 3*).

Slika 3: Odpiranje naprave DISKUS

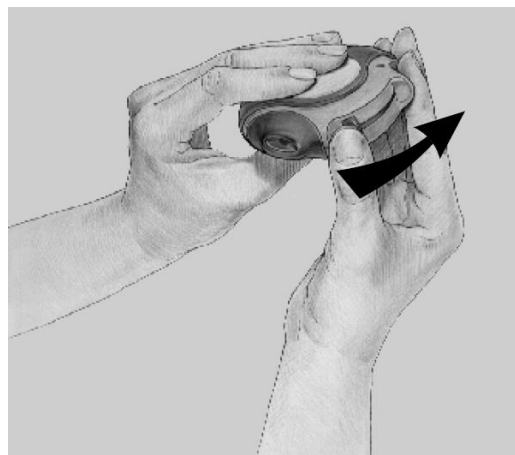


2. *Priprava odmerka s premikanjem vzmeti*

DISKUS naj drži tako, da je ustnik obrnjen proti njemu. Vzmet naj potisne kolikor je le mogoče stran od sebe (dokler ne klikne) (glejte *Slika 4*). DISKUS je sedaj pripravljen za uporabo. Vedno, ko potisne vzmet nazaj, pripravi odmerek za inhaliranje. To pokaže tudi števec odmerkov.

Z vzmetjo se ne sme igrati, saj lahko pri tem po nepotrebnem sprosti enega ali več odmerkov!

Slika 4: Priprava odmerka s premikanjem vzmeti



3. *Inhaliranje*

Za pravilno uporabo naprave DISKUS je pomembno, da natančno upošteva naslednja navodila.

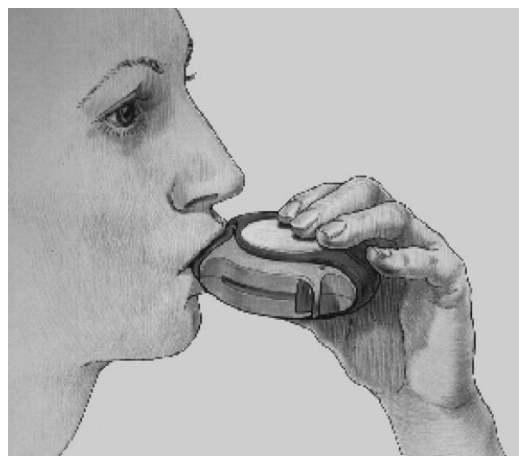
- DISKUS naj drži stran od ust in izdihne kolikor le more.

POMEMBNO: Nikoli ne sme izdihniti v DISKUS.

- Ustnik naj namesti med ustnici (glejte *Slika 5*). Enakomerno in globoko naj vdihne preko naprave DISKUS (pri tem ne sme vdihniti skozi nos).
- DISKUS naj odstrani iz ust.
- Dih naj zadrži še približno 10 sekund ali kolikor največ lahko.

- Počasi naj izdihne.

Slika 5: Inhaliranje

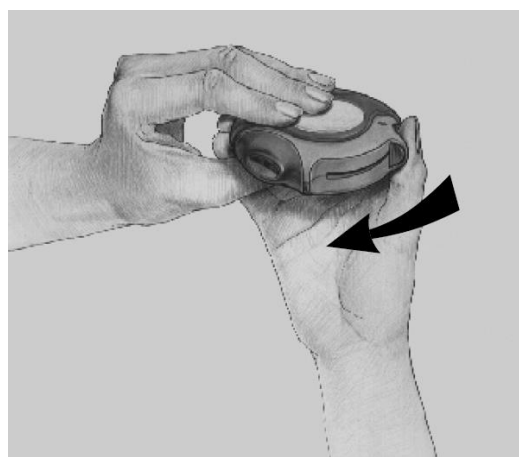


4. Zapiranje naprave *DISKUS*

DISKUS naj zapre tako, da palec namesti v vdolbino za palec in ga nato približa k sebi, kolikor je le mogoče (glejte *Slika 6*).

Ko *DISKUS* zapre, klikne. Vzmet se pri zapiranju avtomatično vrne v prvotni položaj, *DISKUS* pa je tako pripravljen za ponovno uporabo.

Slika 6: Zapiranje naprave *DISKUS*



5. Izpiranje ust

Usta naj izpere z vodo in izpljune.

Če bolniku predpišete, da mora vdihniti dva odmerka (enega za drugim), mora po inhaliranju prvega odmerka *DISKUS* najprej zapreti in nato še enkrat ponoviti postopke, ki so opisani pod zaporednimi številkami od 1 do 4.

OPOZORILA:

- Bolnik mora skrbeti, da bo *DISKUS* vedno suh.
- Če naprave *DISKUS* ne uporablja, naj bo v zaprtem položaju.
- V *DISKUS* ne sme nikoli izdihniti.
- Vzmet naj premakne le, če je pripravljen za inhalacijo odmerka.
- Predpisanih odmerkov ne sme prekoračiti.

- Napravo DISKUS naj shranjuje nedosegljivo otrokom.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GSK d.o.o., Ljubljana, Ameriška ulica 8, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/00621/004-007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17.12.1993

Datum zadnjega podaljšanja: 12.10.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

01.02.2019