

## 1. IME ZDRAVILA

FLIXOTIDE 50 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom  
FLIXOTIDE 125 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom  
FLIXOTIDE 250 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

FLIXOTIDE 50 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom: 1 odmerek (1 vpih) vsebuje 50 mikrogramov ( $\mu\text{g}$ ) flutikazonpropionata;

FLIXOTIDE 125 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom: 1 odmerek (1 vpih) vsebuje 125 mikrogramov ( $\mu\text{g}$ ) flutikazonpropionata;

FLIXOTIDE 250 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom: 1 odmerek (1 vpih) vsebuje 250 mikrogramov ( $\mu\text{g}$ ) flutikazonpropionata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

inhalacijska suspenzija pod tlakom  
Suspenzija je bela do sivo-bela.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### 4.1.1 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 pogosta 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**

Vsi otroci z astmo (starostne skupine 1 – 4 let, 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.

#### **4.1.2 Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)**

Flutikazonpropionat je indiciran za vodenje KOPB, če je uporabljen v kombinaciji z dolgodelujočimi bronhodilatatorji (npr. LABA – dolgodelujoči agonisti adrenergičnih receptorjev beta).

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravilo FLIXOTIDE je namenjeno izključno za inhaliranje.

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

Odmerjanje inhalacijskega flutikazonpropionata je treba prilagoditi individualnemu odzivu.

Diagnozo in zdravljenje astme je treba redno nadzorovati.

Predvideno je, da se vsak predpisani odmerek vzame v obliki najmanj dveh inhalacij.

Bolniki, ki imajo pri uporabi odmernega pršilnika pod tlakom težave, lahko pri uporabi zdravila FLIXOTIDE uporabljajo pripomoček za inhaliranje (*spacer device*).

#### **4.2.1 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, starejši od 16 let**

100 do 1000 mikrogramov dvakrat dnevno

Začetni odmerek inhalacijskega flutikazonpropionata je treba prilagoditi stopnji astme:

Blaga astma:	100 do 250 mikrogramov dvakrat dnevno
Zmerno huda 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 odmerki lahko prilagajajo, 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 4 leta in starejši**

50 do 200 mikrogramov dvakrat dnevno

Za odmerjanje navedenih odmerkov je primerno le zdravilo FLIXOTIDE 50 mikrogramov/vpih.

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 odmerki lahko prilagajajo, dokler ni dosežen nadzor nad simptomi ali zmanjšuje do najmanjšega še učinkovitega odmerka.

V primeru, ko FLIXOTIDE 50 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom ne omogoča uporabe potrebnega pediatričnega odmerka (slaba inhalacijska tehnika, z 1 inhalacijo 50 µg 2 krat na dan težje dosežemo zadovoljivo količino zdravila v pljučih, ker naj bi se vsak predpisani odmerek vzel v obliki najmanj dveh inhalacij) je treba razmisliti o uporabi druge farmacevtske oblike flutikazonpropionata (npr. FLIXOTIDE DISKUS 50 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, odmerjeni, pri katerem je možen priporočen odmerek 1 inhalacija 50 µg 2 krat na dan).

- **Otroci, stari od 1 leta do 4 let**

Pri mlajših otrocih inhalacijski flutikazonpropionat deluje ugodno pri obvladovanju pogostnih in persistentnih simptomov astme.

Pri otrocih, starih od 1 leta do 4 let je bilo s kliničnimi raziskavami dokazano, da se z odmerkom 100 mikrogramov dvakrat dnevno, preko pediatričnega nastavka in obrazne maske (npr. BABYHALER™) doseže optimalna nadzorovanost astme.

- **Posebne skupine bolnikov**

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

#### **4.2.2 Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)**

- **Odrasli**

500 mikrogramov dvakrat dnevno kot dodatek dolgodelujočim bronhodilatatorjem (npr. LABA).

Za odmerjanje navedenih odmerkov je primeren le FLIXOTIDE 250 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom.

Za največjo korist je treba zdravilo uporabljati vsak dan; potrebnih je lahko od tri do šest mesecev. Če po treh do šestih mesecih zdravljenja ni nobenega izboljšanja, je potreben ponoven zdravniški pregled.

- **Posebne skupine bolnikov**

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

### **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 moramo načrt zdravljenja posameznega bolnika ponovno ovrednotiti.

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

Bolnikovo tehniko inhalacije zdravila moramo preveriti in se tako prepričati, da bolnik zna pritisk na sprožilec pršilnika časovno uskladiti z vdihom, kar zagotavlja optimalen vnos zdravila v pljuča.

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 primeru 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 kortikosteroidom je treba sistemsko zdravljenje ukinjati postopoma. Bolnike moramo opozoriti, da bodo lahko v primeru stresa potrebovali dodatno zdravljenje.

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

Zdravljenje z zdravilom FLIXOTIDE 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 glede na izkušnje 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).

### Pljučnica pri bolnikih s KOPB

Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli inhalacijske kortikosteroide, so opažali večjo pojavnost pljučnice, tudi pljučnice, ki je zahtevala sprejem v bolnišnico. Obstajajo določeni dokazi, da se tveganje za pljučnico povečuje s povečevanjem odmerka steroida, vendar to ni bilo dokončno dokazano v vseh študijah.

Ni dokončnih kliničnih dokazov, da se stopnja tveganja za pljučnico znotraj skupine inhalacijskih kortikosteroidnih zdravil razlikuje.

Zdravniki morajo biti pri bolnikih s KOPB pozorni na morebiten pojav pljučnice, kajti klinične značilnosti takšne okužbe se prekrivajo s simptomi poslabšanj KOPB.

Med dejavniki tveganja za pljučnico pri bolnikih s KOPB so trenutno kajenje, višja starost, nizek indeks telesne mase (ITM) in huda KOPB.

### 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 koncentracije plazemskega flutikazonpropionata, kar je posledica znatne presnove prvega prehoda in visokega sistemskega 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 koncentracije plazemskega 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 inhalirani flutikazonpropionat in ritonavir, so med uporabo 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 moramo 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**

Malo je verjetno, da bi flutikazonpropionat vplival na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **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 kliničnih raziskav. Redki in zelo redki neželeni učinki so bili na splošno določeni na podlagi podatkov 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 ustno votlino izperejo z vodo. Simptomatska kandidoza se lahko, ob sočasnem nadaljevanju zdravljenja z zdravilom FLIXOTIDE, 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 pri otrocih in mladostnikih, 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: paradoksní 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, moramo skrbno nadzirati, odmerke pa postopoma zmanjševati.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

Inhalacijski flutikazonpropionat ima pri priporočenih odmerkih v pljučih močan glukokortikoidni protivnetni učinek s posledično ublažitvijo simptomov in zmanjšanjem števila poslabšanj astme. Pomembno ublaži tudi simptome KOPB-ja in izboljša pljučno funkcijo ne glede na bolnikovo starost, spol, izhodiščno pljučno funkcijo, kajenje ali atopični status, kar lahko pomembno izboljša kvaliteto življenja.

### **Klinične študije**

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 prirojenih malformacij; 1612 (30 %) žensk je bilo izpostavljenih FP ali kombinaciji salmeterol-FP in pri otrocih teh žensk je bilo ugotovljenih 42 resnih prirojenih 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 prirojenih malformacij na 100 nosečnosti).

## 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 presejali priporočene odmerke za zdravljenje. 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 tumurogen potencial. Pri živalih ne deluje ne dražeče ne senzibilizirajoče.

Številne živalske vrste so bile v obdobju dveh let dnevno izpostavljene zelo velikim koncentracijam hlapov (veliko večjim od tistih, katerim je izpostavljen bolnik) potisnega plina norfluran (HFA134a), brez CFC. Dokazano je bilo, da potisni plin norfluran (HFA134a), brez CFC pri omenjenih živalskih vrstah ni imel toksičnega učinka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Norfluran (HFA 134a)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Pokrovček ustnika je treba namestiti dovolj močno, da se s klikom zaskoči.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Tako kot pri večini inhalacijskih zdravil v vsebnikih pod tlakom se lahko terapevtski učinek zdravila zmanjša, če je vsebnik hladen.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla vsebuje kovinski vsebnik iz aluminjske zlitine z inhalacijsko suspenzijo pod tlakom, zaprt z odmernim ventilom. Vsebnik je vstavljen v plastično ohišje z ustnikom in s pokrovčkom. Pršilnik jakosti 50 mikrogramov zadostuje za 120 vpihov, pršilnika jakosti 125 mikrogramov in 250 mikrogramov pa zadostujeta za 60 vpihov.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

#### **NAVODILA ZA UPORABO PRŠILNIKA**

##### ***PREIZKUS PRŠILNIKA:***

Pred prvo uporabo ali potem, ko bolnik pršilnika ni uporabljal teden dni ali več, naj z rahlim stiskom ob straneh sname pokrovček ustnika, pršilnik dobro pretrese in v zrak sproži dva odmerka, da se prepriča o pravilnem delovanju pršilnika.

##### ***UPORABA PRŠILNIKA:***

1. Bolnik naj z rahlim stiskom ob straneh sname pokrovček ustnika.
2. Preveri naj, če sta notranjost in zunanost pršilnika, vključno z ustnikom, čisti in brez prostih delcev.



3. Pršilnik naj dobro pretrese, da odstrani morebitne proste delce in da je vsebina pršilnika enakomerno premešana.



4. Pršilnik naj prime s palcem in kazalcem (s palcem na spodnjem delu pršilnika pod ustnikom, s kazalcem pa na zgornjem delu pršilnika) in ga drži v pokončnem položaju. Izdihne naj, kolikor le lahko.



5. Ustnik naj vstavi med ustnici, ne da bi vanj ugriznil.



6. V trenutku, ko začne vdihovati skozi usta, naj s kazalcem pritisne na zgornji del pršilnika (kot kaže slika), da sprostí zdravilo. Obenem naj nadaljuje z enakomernim in globokim vdihom.



7. Medtem ko zadržuje dih, naj vzame pršilnik iz ust in odmakne prst z zgornjega dela pršilnika. Zadržuje naj dih, dokler more.



8. Za naslednji odmerek zdravila naj drži pršilnik v pokončnem položaju in počaka približno pol minute, nato pa ponovi postopke, opisane pod zaporednimi številkami od 3 do 7.
9. Usta naj splakne z vodo in izpljune.
10. Po uporabi naj ustnik vedno takoj zaščiti s pokrovčkom (pokrovček naj namesti na ustnik in nanj močno pritisne, da se pokrovček zaskoči).

### **POMEMBNO:**

Postopke, opisane pod zaporednimi številkami od 5 do 7 naj bolnik izvaja počasi. Pomembno je, da začne tik pred uporabo pršilnika dihati kolikor le more počasi. Prvih nekaj inhalacij naj vadi postopek pred ogledalom. Če opazi, da z zgornjega dela pršilnika ali iz koticov ust uhaja meglica, mora postopke, ki so opisani od zaporedne številke 2 naprej, ponoviti.

Če zdravnik bolniku svetuje drugačno uporabo od opisane, naj bolnik ravna natančno po njegovih navodilih. Zdravnika naj obvesti o kakršnikoli težavi pri uporabi pršilnika.

Tudi če je vsebnik očitno prazen, se ga ne sme preluknjati, kakorkoli drugače poškodovati ali sežgati.

### **Otroci:**

Majhni otroci bodo verjetno potrebovali pomoč odraslih, ki naj namesto njih sprožijo pršilnik. Odrasli naj spodbujajo otroka, naj zrak izdihne in naj sprožijo pršilnik takoj, ko začne z vdihom. Postopek naj vadijo skupaj.

Večji otroci ali odrasli s šibkimi prsti naj držijo pršilnik z obema rokama, kot kaže slika. Na zgornji del pršilnika naj postavijo oba kazalca, oba palca pa na spodnji del pršilnika pod ustnik.



### **ČIŠČENJE PRŠILNIKA:**

Bolnik mora očistiti pršilnik vsaj enkrat tedensko.

1. Odstrani naj pokrovček ustnika.
2. Kovinskega vsebnika naj ne odstrani iz plastičnega ohišja.
3. Notranjost in zunanost ustnika naj obriše s suho krpo.
4. Pokrovček naj namesti na ustnik.

**KOVINSKEGA VSEBNIKA SE NE SME POTOPITI V VODO.**

**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/93/00621/001-003

**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