

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

Kresflo 125 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom

Kresflo 250 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En odmerjen odmerek (ex-valve) vsebuje 125 ali 250 mikrogramov flutikazonpropionata. To ustreza 110 mikrogramom oziroma 227 mikrogramom dostavljenega odmerka (ex-actuator) flutikazonpropionata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Inhalacijska suspenzija pod tlakom (inhalacija pod tlakom).

Zdravilo Kresflo je bela homogena suspenzija, polnjena v aluminijasti vsebnik, opremljen z ustreznim odmernim ventilom in plastičnim sprožilnikom. Sivo obarvano telo z rumenim pokrovčkom.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Kresflo je indicirano za zdravljenje astme pri odraslih in mladostnikih, starejših od 16 let. Zdravilo Kresflo je indicirano tudi za zdravljenje hude kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) v povezavi z dolgodelujočim agonistom adrenergičnih receptorjev beta (kot je salmeterol) pri odraslih.

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

Zdravilo Kresflo je namenjeno izključno za inhaliranje.

Bolnikom je treba pojasniti, da je zdravljenje z inhalacijskim flutikazonpropionatom preventivno in da morajo zdravilo uporabljati redno, tudi takrat, ko nimajo simptomov bolezni. Terapevtski učinek se pojavi v 4 do 7 dneh.

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

Predvideno je, da se vsak predpisani odmerek vzame v obliki najmanj 2 inhalacij.

Bolniki, ki imajo pri uporabi odmernega pršilnika pod tlakom težave, lahko pri uporabi zdravila Kresflo uporabljajo nastavek za inhalator (Volumatic).

#### Odmerjanje

##### Astma

Odmerjanje flutikazonpropionata je treba prilagoditi individualnemu odzivu.

*Odrasli in mladostniki, starejši od 16 let*

100 do 1000 mikrogramov dvakrat na dan.

Začetni odmerek inhalacijskega flutikazonpropionata je treba prilagoditi stopnji astme:

Blaga astma: do 250 mikrogramov dvakrat na dan

Zmerna astma: 250 do 500 mikrogramov dvakrat na dan

Huda astma: 500 do 1000 mikrogramov dvakrat na dan

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

*Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)*

*Odrasli*

500 mikrogramov dvakrat na dan v povezavi z dolgodelujočim agonistom adrenergičnih receptorjev beta (kot je salmeterol).

Za odmerjanje navedenih odmerkov je primeren le 250-mikrogramski pršilnik.

*Posebne skupine bolnikov*

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

*Pediatrična populacija*

Zdravilo Kresflo se priporoča za zdravljenje astme pri odraslih in mladostnikih, starejših od 16 let, za zdravljenje kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) pa samo pri odraslih.

*Način uporabe:*

Pomembno je, da bolnika seznanimo s pravilno inhalacijsko tehniko (glejte Navodilo za uporabo in navodila za uporabo, navedena v nadaljevanju).

*Preizkus pršilnika*

- 1 Če pršilnik uporabljate prvič, ga preizkusite, da se prepričate o pravilnem delovanju pršilnika. S palcem in kazalcem z rahlim stiskom ob straneh snemite pokrovček ustnika.
- 2 Da se prepričate o pravilnem delovanju pršilnika, ga dobro pretresite, usmerite ustnik proč od sebe in s pritiskom na vsebnik sprožite v zrak štiri vpihe. Če pršilnika niste uporabljali pet dni ali več, sprožite v zrak dva vpiha zdravila.

*Uporaba pršilnika*

Pomembno je, da začnete tik pred uporabo pršilnika dihati kolikor le morete počasi.

- 1 Pri uporabi pršilnika stojte ali sedite pokončno.

- 2 Snemite pokrovček ustnika. Preverite, ali sta notranjost in zunanost ustnika čisti in brez delcev.
- 3 Pretesite pršilnik 4- ali 5-krat, da se prepričate, da so morebitni prosti delci odstranjeni in da je vsebina pršilnika enakomerno premešana.
- 4 Pršilnik držite navpično s palcem spodaj, pod ustnikom. Izdihnite, kolikor le lahko. Zaenkrat še ne vdihnite.
- 5 Ustnik vstavite v usta med zobe. Z ustnicama ga objemite. Ne ugriznite vanj.
- 6 Vdihnite skozi usta. Takoj ko začnete vdihavati, pritisnite na vrh vsebnika, da sprožite vpih zdravila. Med tem nadaljujte z enakomernim in globokim vdihom.
- 7 Zadržite dih, vzemite pršilnik iz ust in odmaknite prst z vrha pršilnika. Zadržujte dih še nekaj sekund oziroma dokler morete.
- 8 Če vam je zdravnik naročil, da vzamete dva vpiha, počakajte približno pol minute, preden vzamete drugi vpih, in ponovite korake od 3 do 7.
- 9 Nato sperite usta z vodo in jo izpljunite.
- 10 Po uporabi ustnik vedno takoj pokrijte s pokrovčkom, da se v njem ne bi nabiral prah. Pokrovček namestite na ustnik tako, da nanj močno pritisnete, da se pokrovček zaskoči.
- 11 Prvih nekaj inhalacij vadite postopek pred ogledalom. Če opazite, da z vrha pršilnika ali iz koticov ust uhaja meglica, morate postopek ponoviti.
- 12 Večji otroci ali odrasli s šibkimi prsti naj držijo pršilnik z obema rokama. Na vrh pršilnika naj postavijo oba kazalca, oba palca pa spodaj pod ustnik. Če to ne pomaga, naj uporabijo nastavek za inhalator (Volumatic). Posvetujte se z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

#### Čiščenje pršilnika:

Da se pršilnik ne bi zamašil, je pomembno, da ga očistite vsaj enkrat na teden.

#### Postopek čiščenja pršilnika:

- Snemite pokrovček ustnika.
- Nikoli ne izvlecite kovinskega vsebnika iz plastičnega ohišja.
- Notranjost in zunanost ustnika ter plastično ohišje obrišite s **suho krpico ali robčkom**.
- Ponovno namestite pokrovček ustnika.

**KOVINSKEGA VSEBNIKA NE SMETE POTOPITI V VODO.**

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za flutikazon ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravljenje astme mora potekati po stopenjskem programu. Bolnikov odziv je treba nadzirati tako klinično kot s testi pljučne funkcije.

Pogostejša uporaba kratkodelujočih inhalacijskih agonistov adrenergičnih 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 poslabšanje 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.

Flutikazonpropionat ni namenjen zdravljenju akutnih astmatičnih napadov, temveč se uporablja pri rutinskem dolgotrajnem zdravljenju. Za ublažitev akutnih astmatičnih simptomov bodo bolniki potrebovali kratkodelujoči inhalacijski bronhodilatator s hitrim učinkom.

Tako kot pri drugih oblikah inhalacijskega zdravljenja se lahko tudi po uporabi tega zdravila pojavi paradoksn bronhospazem, ki se kaže s takojšnjim poslabšanjem piskajočega dihanja. Bolnik mora nemudoma prejeti hitro delujoči inhalacijski bronhodilatator. Zdravljenje s flutikazonpropionatom je treba takoj opustiti, opraviti ponoven pregled bolnika in po potrebi uvesti alternativno zdravljenje.

V primeru slabega odziva ali hujših poslabšanj astme moramo povečati odmerek inhalacijskega flutikazonpropionata in po potrebi uvesti sistemski steroid in/ali antibiotik v primeru okužbe.

V študijah z bolniki s KOPB, ki so prejeli 500 mikrogramov flutikazonpropionata, so zaznali povečano število poročil o pljučnici (glejte poglavje 4.8). Zdravniki morajo biti pozorni na morebiten razvoj pljučnice pri bolnikih s KOPB, saj se klinični znaki pljučnice in poslabšanja astme pogosto prekrivajo.

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

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

Po uvedbi zdravljenja z inhalacijskim flutikazonpropionatom je treba sistemsko zdravljenje ukinjati postopoma, bolnike pa je treba spodbuditi, naj nosijo opozorilno kartico o jemanju steroidov, ki opozarja na morebitno potrebo po dodatnem zdravljenju v primeru stresa.

Sistemski učinki se lahko pojavijo pri katerem koli 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 mineralne kostne gostote, katarakto in glavkom, bolj redko pa tudi številne psihološke ali vedenjske učinke, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresijo (še posebej pri otrocih). Zato je pomembno, da se odmerek inhalacijskega kortikosteroida zmanjšuje do najmanjšega odmerka, ki še zagotavlja učinkovito nadzorovanost astme (glejte poglavje 4.8).

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

V primerjavi z večino so lahko posamezni bolniki bolj dovzetni za učinke inhalacijskega kortikosteroida.

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

zdraviti simptomatsko z antihistaminiki in/ali lokalnimi zdravili, vključno z lokalnimi steroidi.

Zdravljenje s flutikazonpropionatom se ne sme prekiniti nenadoma.

Tako kot pri vseh inhalacijskih kortikosteroidih je posebna previdnost potrebna pri bolnikih z aktivno ali »tiho« pljučno tuberkulozo.

Pri daljšem zdravljenju z velikimi odmerki inhalacijskih kortikosteroidov lahko pride do supresije nadledvične žleze in akutne adrenalne krize. Okoliščine, ki lahko sprožijo akutno adrenalno krizo, vključujejo travmo, kirurški poseg, okužbo ali kakršno koli nenadno zmanjšanje odmerka. Pojavni simptomi so praviloma nedoločni; med njimi so lahko anoreksija, bolečine v trebuhu, hujšanje, utrujenost, glavobol, navzea, bruhanje, motnje zavesti, hipoglikemija in konvulzije. V primeru nujnih stanj, vključno s kirurškimi posegi, in v elektivnih okoliščinah, za katere je verjetno, da povzročijo stres, je vedno treba upoštevati možnost rezidualne okvare odziva nadledvične žleze in poskrbeti za ustrezno zdravljenje s kortikosteroidi (glejte poglavje 4.9).

Med zdravljenjem s priporočenimi odmerki flutikazonpropionata ostaneta delovanje nadledvične žleze in njena rezerva običajno znotraj normalnega območja. Zdravljenje z inhalacijskim flutikazonpropionatom zmanjša potrebo po peroralnih steroidih. Vendar pa lahko možni neželeni učinki, ki so posledica predhodnega ali intermitentnega zdravljenja s peroralnimi steroidi, trajajo še nekaj časa. Pred načrtovanimi posegi bo morda treba pridobiti mnenje ustreznega specialista o obsegu okvare nadledvične žleze.

Pri bolnikih, ki so prejeli flutikazonpropionat in ritonavir, so v obdobju trženja zdravila poročali o klinično pomembnih interakcijah, katerih posledice so bili sistemski kortikosteroidni učinki, 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 neželenih kortikosteroidnih učinkov (glejte poglavje 4.5).

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

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

V običajnih okoliščinah so po inhalacijskem odmerjanju dosežene nizke koncentracije flutikazonpropionata v plazmi, 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 koncentracije flutikazonpropionata v plazmi, kar se odraža v znatno zmanjšanih koncentracijah kortizola v serumu. Pri bolnikih, ki so prejeli intranazalni ali inhalacijski flutikazonpropionat in ritonavir, so v obdobju trženja zdravila poročali o klinično pomembnih interakcijah, katerih posledice so bili sistemski kortikosteroidni učinki, 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 neželenih kortikosteroidnih učinkov.

Študije so pokazale, da drugi zaviralci citokroma P450 3A4 neznatno (eritromicin) in v manjši meri (ketokonazol) povečajo sistemsko izpostavljenost flutikazonpropionatu, pri čemer ni opaziti zmanjšanih koncentracij kortizola v serumu. Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev citokroma P450 3A4 (npr. ketokonazol) pa vseeno priporočamo previdnost, saj obstaja možnost za povečano sistemsko izpostavljenost flutikazonpropionatu.

V majhni študiji pri zdravih prostovoljcih je nekoliko manj močni zaviralec CYP3A ketokonazol zvišal izpostavljenost flutikazonpropionata po eni sami inhalaciji za 150 %. Kortizol v plazmi se je zato znižal bolj kot samo po flutikazonpropionatu. Pričakovati je, da sistemsko izpostavljenost flutikazonpropionatu in tveganje za sistemske neželene učinke poveča tudi sočasno zdravljenje z drugimi močnimi zaviralci CYP3A, npr. z itrakonazolom. Potrebna je previdnost; če je mogoče, se je treba dolgotrajnemu zdravljenju s takšnimi zdravili izogniti.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatki o uporabi flutikazonpropionata pri nosečnicah so omejeni. V študijah na živalih so se značilni glukokortikoidni učinki pojavili le pri sistemski izpostavljenosti (nepravilnosti pri razvoju plodu, vključno z razcepljenim nebom, in zaostajanje razvoja v maternici), ki je znatno presežala tisto, doseženo s priporočenimi odmerki za inhalacijo. S testi genotoksičnosti mutagenega potenciala niso opazili.

Tako kot velja za druga zdravila se sme tudi flutikazonpropionat med nosečnostjo uporabljati le, če pričakovana korist za mater prevlada nad kakršnim koli možnim tveganjem za plod.

##### Dojenje

Izločanje flutikazonpropionata v materino mleko ni bilo raziskano. Če so bile pri doječih laboratorijskih podganah po subkutanem vnosu dosežene merljive vrednosti v plazmi, so flutikazonpropionat zasledili tudi v mleku.

Tveganja za novorojence/dojenčke ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem prekinitvijo zdravljenja z zdravilom flutikazonpropionat, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

##### Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost pri človeku ni na voljo. Študije na živalih niso pokazale nobenega vpliva flutikazona na plodnost (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Flutikazonpropionat nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### **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 ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), vključno s posameznimi primeri, neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Zelo pogosti, pogosti in občasni neželeni učinki so bili na splošno določeni na podlagi podatkov kliničnih preskušanj. 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 (gobice) ustne votline in žrela. Pri teh bolnikih priporočamo, da po uporabi zdravila ustno votlino spirajo z vodo. Simptomatska kandidoza se lahko, ob sočasnem nadaljevanju zdravljenja s flutikazonpropionatom, 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 (npr. supresija nadledvične žleze, zastoj rasti, zmanjšanje mineralne kostne gostote, katarakta, glavkom).

#### Presnovne in prehranske motnje

*Zelo redki:* hiperglikemija.

#### Psihiatrične motnje

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

*Neznana:* depresija, agresija (predvsem pri otrocih).

#### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

*Pogosti:* hripavost/disfonija.

*Neznana:* epistaksa.

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

*Zelo redki:* paradoksn bronhospazem.

Tako kot pri drugih oblikah inhalacijskega zdravljenja se lahko tudi po uporabi tega zdravila pojavi paradoksn bronhospazem, ki se kaže s takojšnjim poslabšanjem piskajočega dihanja. Bolnik mora nemudoma prejeti hitro delujoči inhalacijski bronhodilatator. Zdravljenje s flutikazonpropionatom je treba takoj opustiti, opraviti ponoven pregled bolnika in po potrebi uvesti alternativno zdravljenje.

#### Bolezni prebavil

*Zelo redki:* dispepsija.

#### Bolezni kože in podkožja

*Pogosti:* kontuzije.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

*Zelo redki:* artralgija.

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

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Simptomi

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 na dan 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 kakršno koli nenadno zmanjšanje odmerka.

Nadzor

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, inhalanti, glukokortikoidi, oznaka ATC: R03B A05.

Farmakodinamični učinki

Inhalirani flutikazonpropionat v priporočenih odmerkih ima v pljučih glukokortikoidno protivnetno delovanje; s tem zmanjša simptome in poslabšanja astme brez neželenih učinkov, opaznih med sistemsko uporabo kortikosteroidov.

Klinična učinkovitost in varnost

KOPB



TORCH je bila 3-letna študija za ocenjevanje učinkov zdravljenja z zdravilom Seretide Diskus 50/500 mikrogramov dvakrat na dan, salmeterol Diskus 50 mikrogramov dvakrat na dan, flutikazonpropionat (FP) Diskus 500 mikrogramov dvakrat na dan oziroma uporabe placeba na umrljivost iz vseh vzrokov pri bolnikih s KOPB. Bolniki s KOPB, pri katerih je izhodiščna vrednost (pred bronhodilatatorjem) FEV<sub>1</sub> < 60 % predvidene normalne vrednosti, so bili naključno razporejeni v skupino, ki prejme za obe strani slepo zdravilo. Med študijo je bilo bolnikom odobreno običajno zdravljenje za KOPB z izjemo uporabe drugih inhalacijskih kortikosteroidov, dolgodelujočih bronhodilatatorjev in dolgotrajne uporabe sistemskih kortikosteroidov. Stanje preživetja po 3 letih je bilo določeno za vse bolnike ne glede na ukinitvev proučevanega zdravila. Primarni cilj je bilo zmanjšanje umrljivosti iz vseh vzrokov po 3 letih za zdravilo Seretide v primerjavi s placebom.

	<b>Placebo N = 1524</b>	<b>Salmeterol 50 N = 1521</b>	<b>FP 500 N = 1534</b>	<b>Seretide 50/500 N = 1533</b>
Umrljivost iz vseh vzrokov po 3 letih				
Število smrtnih izidov (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Razmerje ogroženosti v primerjavi s placebom (IZ)	ni podatka	0,879 (0,73; 1,06)	1,060 (0,89; 1,27)	0,825 (0,68; 1,00)
Vrednost p		0,180	0,525	0,052 <sup>1</sup>
Razmerje ogroženosti za Seretide 50/500 v primerjavi s komponentami (IZ), vrednost p	ni podatka	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	ni podatka
<sup>1</sup> . Neznačilna vrednost P po prilagoditvi za 2 vmesni analizi o primerjavi primarne učinkovitosti glede na Mantel-Haenzselov test, stratificirano po kadilskem statusu				

Zazan je bil trend izboljšane preživetja pri subjektih, ki so bili 3 leta zdravljeni z zdravilom Seretide v primerjavi s placebom; vendar statistično značilna raven  $p \leq 0,05$  ni bila dosežena.

Povprečno število zmernih do hudih poslabšanj na leto je bilo značilno zmanjšano pri uporabi zdravila Seretide v primerjavi z uporabo salmeterola, flutikazonpropionata in placeba (povprečna stopnja v skupini, ki je prejela Seretide, je znašala 0,85 v primerjavi z vrednostjo 0,97 v skupini, ki je prejela salmeterol, vrednostjo 0,93 v skupini, ki je prejela flutikazonpropionat, in vrednostjo 1,13 v skupini s placebom). To pomeni zmanjšanje stopnje zmernih do hudih poslabšanj za 25 % (95-odstotni IZ: 19 % do 31 %;  $p < 0,001$ ) v primerjavi s placebom, 12 % v primerjavi s salmeterolom (95-odstotni IZ: 5 % do 19 %,  $p = 0,002$ ) in 9 % v primerjavi s flutikazonpropionatom (95-odstotni IZ: 1 % do 16 %;  $p = 0,024$ ). S salmeterolom in flutikazonpropionatom so se značilno zmanjšale stopnje poslabšanj v primerjavi s placebom, in sicer za 15 % (95-odstotni IZ: 7 % do 22 %;  $p < 0,001$ ) in 18 % (95-odstotni IZ: 11 % do 24 %;  $p < 0,001$ ).

Z zdravjem povezana kakovost življenja, merjena z vprašalnikom SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire), se je izboljšala pri vseh aktivnih zdravljenjih v primerjavi z uporabo

placeba. Povprečno izboljšanje po treh letih za zdravilo Seretide v primerjavi s placebom je znašalo -3,1 enote (95-odstotni IZ: -4,1 do -2,1;  $p < 0,001$ ), v primerjavi s salmeterolom je znašalo -2,2 enote ( $p < 0,001$ ), v primerjavi s flutikazonpropionatom pa -1,2 enote ( $p = 0,017$ ). Zmanjšanje za 4 enote se šteje za klinično pomembno.

Ocenjena 3-letna verjetnost poročanja o pljučnici kot neželenem učinku je znašala 12,3 % za placebo, 13,3 % za salmeterol, 18,3 % za flutikazonpropionat in 19,6 % za Seretide (razmerje ogroženosti za Seretide v primerjavi s placebom: 1,64; 95-odstotni IZ: 1,33 do 2,01;  $p < 0,001$ ). Ni bilo značilnih razlik pri verjetnosti zloma kosti (5,1 % za placebo, 5,1 % za salmeterol, 5,4 % za flutikazonpropionat in 6,3 % za Seretide; razmerje ogroženosti za Seretide v primerjavi s placebom: 1,22; 95-odstotni IZ: 0,87 do 1,72;  $p = 0,248$ ).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost flutikazonpropionata za posamezen razpoložljiv pripomoček za inhalacijo je bila ocenjena na podlagi primerjav farmakokinetičnih podatkov o inhalacijski in intravenski uporabi, in sicer znotraj študije in med študijami. Pri zdravih odraslih preiskovancih absolutna biološka uporabnost inhalacijskega flutikazonpropionata znaša 10,9 %. Pri bolnikih z astmo ali KOPB so opazili manjšo stopnjo sistemske izpostavljenosti inhalacijskemu flutikazonpropionatu.

Do sistemske absorpcije pride predvsem skozi pljuča in je uvodoma 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 dinamičnega ravnovesja ima flutikazonpropionat velik volumen porazdelitve (približno 300 l). Vezava na plazemske proteine je zmerno visoka (91 %).

### Biotransformacija

Flutikazonpropionat se zelo hitro očisti iz sistemskega obtoka. Glavna pot je presnova v neaktiven presnovek karboksilne kisline z encimom CYP3A4 citokroma P450. V blatu se pojavijo tudi drugi, neidentificirani presnovki.

### Izločanje

Za flutikazonpropionat je značilen velik plazemski očistek (1150 ml/min) in približno 8-urni končni razpolovni čas.

Ledvični očistek flutikazonpropionata je zanemarljiv. Manj kot 5 % odmerka se izloči v urinu, v glavnem v obliki presnovkov. Glavni del odmerka se izloči v blatu v obliki presnovkov in kot nespremenjeno zdravilo.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

S toksikološkimi raziskavami 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* ter *in vivo* flutikazonpropionat ne deluje mutageno. Ni bilo dokazano, da bi pri glodalcih imel kancerogen

potencial. Na živalskih modelih ne deluje ne dražeče ne senzibilizirajoče.

Številne živalske vrste so bile v obdobju dveh let na dan izpostavljene zelo velikim koncentracijam hlapov (veliko večjim od tistih, katerim je izpostavljen bolnik) potisnega plina norfluran brez CFC (HFA134a). Dokazano je bilo, da ta potisni plin 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.

Rok uporabnosti po odprtju: 3 mesece po odprtju vrečke iz folije.

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

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte.

Zaščitite pred zmrzaljo in neposredno sončno svetlobo.

Tako kot pri večini zdravil v vsebnikih pod tlakom se lahko terapevtski učinek zdravila zmanjša, če je vsebnik hladen. Če se pršilnik zelo ohladi, izvlecite kovinski vsebnik iz plastičnega ohišja in ga pred uporabo nekaj minut segrevajte v svojih rokah. Nikoli ga ne segrevajte s čim drugim. Pokrovček namestite na ustnik tako, da nanj močno pritisnete, da se pokrovček zaskoči.

V vsebniku je tekočina pod tlakom. Ne izpostavljajte temperaturi nad 50 °C. Vsebnika ne luknjajte.

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

Pršilnik sestavljajo vsebnik iz aluminijaste zlitine, zaprt z odmernim ventilom, sprožilnik in pokrovček. En vsebnik zadostuje za 120 odmernih vpihov. Sestavljen pršilnik je v vrečki skupaj s silikagelom v laminirani aluminijasti vrečki in je zapakiran v kartonski škatlici.

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

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Bolnike je treba skrbno poučiti o **pravilni** uporabi pršilnika (glejte poglavje 4.2).

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Momaja s.r.o.

Karolinská 650/1, Karlín,  
186 00 Praha 8  
Češka republika

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

H/15/02078/001-002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z  
ZDRAVILOM**

13.11.2015

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

23.4.2015