## Súhrn charakteristických vlastností lieku

**1. Názov lieku**

Flixotide Diskus 100 μg

Flixotide Diskus 250 μg

Flixotide Diskus 500 μg

inhalačný prášok

**2. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie**

Flixotide Diskus je diskovitá plastická pomôcka obsahujúca fóliový prúžok so 60 pravidelne umiestnenými blistrami, z ktorých každý obsahuje 100 μg, 250 μg alebo 500 μg flutikazón‑propionátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. Lieková forma**

Inhalačný prášok.

### 4. Klinické údaje

**4.1. Terapeutické indikácie**

#### **Astma**

Flutikazón‑propionát má výrazný protizápalový účinok v pľúcach.

Zmierňuje príznaky a exacerbácie astmy u pacientov, ktorí boli predtým liečení bronchodilatanciom v monoterapii alebo inou formou profylaktickej liečby.

Pri ťažkej astme sú nevyhnutné pravidelné lekárske kontroly, pretože môže dôjsť k úmrtiu. Pacienti s ťažkou astmou majú trvalé príznaky a časté exacerbácie, obmedzenú fyzickú výkonnosť a hodnoty PEF pod 60 % referenčných hodnôt, s variabilitou PEF nad 30 %, ktorá sa ani po podaní bronchodilatancií obvykle nevráti na normálne hodnoty. Títo pacienti potrebujú liečbu vysokými dávkami inhalačných (pozri časť 4.2) alebo perorálnych kortikosteroidov. Náhle zhoršenie príznakov si môže vyžadovať zvýšené dávky kortikosteroidov, ktoré sa v akútnom prípade majú podávať pod lekárskym dohľadom.

*Dospelí:*

Profylaktické podávanie:

- pri ľahkej astme (hodnoty PEF nad 80 % referenčných hodnôt s variabilitou PEF pod 20 %): pacienti vyžadujúci intermitentnú symptomatickú bronchodilatačnú liečbu častejšie ako len príležitostne.

- pri stredne ťažkej astme (hodnoty PEF 60 až 80 % referenčných hodnôt s 20 ‑ 30 % variabilitou): pacienti vyžadujúci pravidelné podávanie antiastmatík a pacienti s nestabilnou astmou alebo astmou, ktorá sa zhoršuje aj napriek podávaniu dostupnej profylaktickej liečby alebo podávaniu bronchodilatancia v monoterapii.

- pri ťažkej astme (hodnoty PEF pod 60 % referenčných hodnôt s variabilitou PEF nad 30 %): pacienti s ťažkou chronickou astmou. Po nasadení inhalačného flutikazón‑propionátu je u mnohých pacientov, ktorých astma je dostatočne kontrolovaná len dlhodobým podávaním systémových kortikosteroidov, možné významne znížiť alebo eliminovať potrebu perorálnych kortikosteroidov.

*Deti:*

Každé dieťa vyžadujúce preventívne podávanie liekov proti astme, vrátane pacientov, ktorí nie sú kontrolovaní aj napriek podávaniu dostupnej profylaktickej liečby.

**Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)**

Flutikazón‑propionát je indikovaný na liečbu CHOCHP, keď sa používa v kombinácii s dlhodobo pôsobiacimi bronchodilatanciami (napr. s dlhodobo pôsobiacimi beta‑agonistami (LABA)).

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Flixotide Diskus je určený len na perorálnu inhaláciu.

Pacientom je potrebné vysvetliť, že liečba inhalačným flutikazón‑propionátom má profylaktický charakter a je ju potrebné užívať pravidelne, a to aj v asymptomatickom období.

## Astma

Nástup terapeutického účinku je 4 až 7 dní, aj keď u pacientov bez predošlej liečby inhalačnými steroidmi môže byť účinok liečby čiastočne pozorovaný už do 24 hodín.

Ak pacienti zistia, že po liečbe krátkodobo pôsobiacimi bronchodilatanciami nedochádza k bežnej úľave, alebo že potrebujú viac inhalácií ako zvyčajne, musia sa poradiť s lekárom.

*Dospelí a deti staršie ako 16 rokov:*

100 až 1 000 μg dvakrát denne.

Pacientom sa má podať počiatočná dávka inhalačného flutikazón‑propionátu, ktorá zodpovedá závažnosti ich ochorenia:

Ľahká astma - 100 až 250 μg dvakrát denne.

Stredne ťažká astma - 250 až 500 μg dvakrát denne.

Ťažká astma - 500 až 1 000 μg dvakrát denne.

Dávka sa môže následne upravovať až do dosiahnutia kontroly stavu alebo znížiť na minimálnu účinnú dávku, v závislosti od individuálnej odpovede pacienta na liečbu.

Počiatočná dávka flutikazón‑propionátu sa alternatívne môže stanoviť ako polovica celkovej dennej dávky beklometazóndipropionátu alebo iného ekvivalentu, podávaného prostredníctvom inhalátora s dávkovačom (MDI).

*Deti vo veku 4 a viac rokov:*

50 až 200 μg dvakrát denne.

U mnohých detí sa dobrá kontrola astmy dosiahne pomocou dávkovacieho režimu 50 μg až 100 μg dvakrát denne. U pacientov s nedostatočnou kontrolou astmy je možné dosiahnuť lepší efekt zvýšením dávky až na 200 μg dvakrát denne.

Deťom sa má podať počiatočná dávka inhalačného flutikazón‑propionátu, ktorá zodpovedá závažnosti ich ochorenia.

Dávka sa môže následne upravovať až do dosiahnutia kontroly stavu alebo znížiť na minimálnu účinnú dávku, v závislosti od individuálnej odpovede pacienta na liečbu.

*Deti mladšie ako 4 roky:*

Táto inhalačná pomôcka sa neodporúča používať u detí mladších ako 4 roky.

**Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)**

*Dospelí:*

500 μg dvakrát denne podávaných ako prídavná liečba k dlhodobo pôsobiacim bronchodilatanciám (napr. LABA).

Liek sa musí používať každý deň, aby sa dosiahol optimálny účinok, čo môže trvať 3 až 6 mesiacov. Ak však po uplynutí 3 až 6 mesiacov nenastane žiadne zlepšenie, pacient má podstúpiť lekárske vyšetrenie.

Na podanie uvedenej dávky je vhodný len Flixotide Diskus 250 μg alebo Flixotide Diskus 500 μg.

*Osobitné skupiny pacientov*

U starších pacientov alebo u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek nie je potrebná úprava dávky.

**4.3 Kontraindikácie**

Tento liek je kontraindikovaný u pacientov so závažnou alergiou na mliečny proteín alebo u ktorých sa preukázala precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Zvýšené používanie krátkodobo pôsobiacich inhalačných β2-agonistov na zmiernenie príznakov astmy svedčí o zhoršení kontroly astmy. V takomto prípade sa má prehodnotiť terapeutický plán pacienta.

Náhle a pokračujúce zhoršovanie kontroly astmy je potenciálne život ohrozujúce a je potrebné zvážiť zvýšenie dávky kortikosteroidov. U rizikových pacientov môže byť vhodné každodenné sledovanie maximálneho výdychového prietoku.

Systémové účinky sa môžu objaviť pri akýchkoľvek inhalačných kortikosteroidoch, hlavne pri dlhodobom užívaní vysokých dávok. Výskyt týchto účinkov je oveľa menej pravdepodobný ako pri perorálnych kortikosteroidoch (pozri časť 4.9). Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, Cushingoidné prejavy, útlm funkcie nadobličiek, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich, zníženie kostnej denzity a zriedkavejšie aj rôzne účinky na psychiku alebo správanie zahŕňajúce psychomotorickú hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkosť, depresiu alebo agresivitu (hlavne u detí). Preto je dôležité, aby bola dávka inhalačného kortikosteroidu podávaná v najnižšej dávke, pri ktorej je zachovaná účinná kontrola astmy (pozri časť 4.8).

Odporúča sa pravidelné monitorovanie výšky u detí dlhodobo užívajúcich inhalačné kortikosteroidy.

Pre možnosť porušenia funkcie nadobličiek majú byť pacienti prechádzajúci z liečby perorálnymi steroidmi na liečbu inhalačným flutikazón‑propionátom liečení so zvláštnou opatrnosťou a funkcia kôry nadobličiek má byť pravidelne sledovaná.

Po nasadení inhalačného flutikazón‑propionátu má byť vysadenie systémovej liečby postupné a pacientom sa má odporučiť, aby so sebou nosili kartu upozorňujúcu na to, že v čase stresu môžu potrebovať prídavnú liečbu steroidmi.

V kritických situáciách (vrátane chirurgického zákroku) a aj v určitých situáciách, ktoré pravdepodobne produkujú stres, je vždy potrebné myslieť na možnosť porušenej funkcie nadobličiek, a to hlavne u pacientov, ktorí dlhodobo užívajú vysoké dávky. Musí sa zvážiť prídavná liečba kortikosteroidmi, ktorá je vhodná pre danú klinickú situáciu (pozri časť 4.9).

Nahradenie liečby systémovými steroidmi inhalačnou liečbou môže tiež demaskovať alergie, ako sú alergická rinitída alebo ekzém, predtým potlačené systémovým liekom.

Liečba liekom Flixotide Diskus sa nesmie ukončiť náhle.

Veľmi zriedkavo boli hlásené prípady zvýšených hladín glukózy v krvi (pozri časť 4.8), na tento poznatok je potrebné myslieť pri predpisovaní tohto lieku pacientom s diabetom mellitus v anamnéze.

Tak ako u všetkých inhalačných kortikosteroidov, zvláštnu opatrnosť je potrebné venovať pacientom s aktívnou alebo inaktívnou pľúcnou tuberkulózou.

Počas postmarketingového používania boli hlásené klinicky významné liekové interakcie u pacientov užívajúcich flutikazón‑propionát a ritonavir, ktoré mali za následok systémové účinky kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a útlmu funkcie nadobličiek. Z tohto dôvodu je potrebné sa vyhnúť súbežnému použitiu flutikazón‑propionátu a ritonaviru, pokiaľ možný prínos pre pacienta neprevyšuje riziko systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov (pozri časť 4.5).

Tak ako pri inej inhalačnej liečbe, môže dôjsť k paradoxnému bronchospazmu s okamžitým zhoršením piskotu po podaní dávky. Tento stav je nutné okamžite liečiť podaním rýchlo a krátkodobo pôsobiaceho inhalačného bronchodilatancia. Používanie flutikazón‑propionátu sa musí ihneď prerušiť, pacienta treba vyšetriť a v prípade potreby treba začať alternatívnu liečbu (pozri časť 4.8).

Pneumónia u pacientov s CHOCHP

U pacientov s CHOCHP liečených inhalačnými kortikosteroidmi sa pozorovalo zvýšenie výskytu pneumónií vrátane pneumónií vyžadujúcich hospitalizáciu. Existuje niekoľko dôkazov o zvýšenom riziku pneumónií so zvyšujúcou sa dávkou steroidu, ale nepreukázalo sa to presvedčivo naprieč všetkými štúdiami.

Neexistuje žiadny presvedčivý klinický dôkaz o rozdieloch vo veľkosti rizika pneumónií v rámci skupiny inhalačných kortikosteroidov.

U pacientov s CHOCHP musia lekári zostať ostražití kvôli možnému vzniku pneumónie, pretože klinické prejavy takýchto infekcií sa prekrývajú s príznakmi exacerbácií CHOCHP.

Rizikové faktory vzniku pneumónie u pacientov s CHOCHP zahŕňajú súčasné fajčenie, starší vek, nízky index telesnej hmotnosti (BMI) a ťažkú CHOCHP.

Poruchy videnia

Pri používaní systémových a lokálnych kortikosteroidov môžu byť hlásené poruchy videnia. Ak sú u pacienta prítomné príznaky ako rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, má sa uvažovať o odoslaní pacienta na vyšetrenie k oftalmológovi, aby sa zistili možné príčiny, ktoré môžu zahŕňať kataraktu, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia ako centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po používaní systémových a lokálnych kortikosteroidov.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Za normálnych okolností je po inhalačnom podávaní plazmatická koncentrácia flutikazón‑propionátu nízka vďaka rozsiahlemu metabolizmu pri prvom prechode pečeňou a vysokému systémovému klírensu sprostredkovanému cytochrómom P450 3A4 v čreve a pečeni. Z toho dôvodu nie sú klinicky významné liekové interakcie sprostredkované flutikazón‑propionátom pravdepodobné.

V štúdii so zdravými dobrovoľníkmi zameranej na liekové interakcie sa dokázalo, že ritonavir (veľmi silný inhibítor cytochrómu P450 3A4) môže značne zvýšiť plazmatickú koncentráciu flutikazón‑propionátu, čo má za následok výrazne znížené koncentrácie kortizolu v sére. Počas postmarketingového použitia boli hlásené klinicky významné liekové interakcie u pacientov užívajúcich intranazálny alebo inhalačný flutikazón‑propionát a ritonavir, ktoré mali za následok systémové účinky kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a útlmu funkcie nadobličiek. Z tohto dôvodu sa má vyhnúť súbežnému použitiu flutikazón‑propionátu a ritonaviru, pokiaľ možný prínos pre pacienta neprevyšuje riziko systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov.

Pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A, vrátane liekov obsahujúcich kobicistát, sa očakáva zvýšenie rizika systémových vedľajších účinkov. V štúdiách sa dokázalo, že ďalšie inhibítory cytochrómu CYP3A4 spôsobujú zanedbateľné (erytromycín) a mierne (ketokonazol) zvýšenia systémovej expozície flutikazón‑propionátu bez výrazného zníženia koncentrácií kortizolu v sére.

Je potrebné vyhnúť sa podávaniu týchto kombinácií, pokiaľ prínos neprevažuje zvýšené riziko systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov, pričom v takomto prípade treba pacientov sledovať kvôli systémovým vedľajším účinkom kortikosteroidov.

### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov týkajúcich sa gravidných žien. O podávaní flutikazón‑propionátu počas gravidity sa má uvažovať len vtedy, ak je očakávaný prínos pre matku väčší ako akékoľvek možné riziko pre plod.

Výsledky retrospektívnej epidemiologickej štúdie neodhalili zvýšené riziko závažných kongenitálnych malformácií (ZKM) po expozícii flutikazón‑propionátu v prvom trimestri gravidity v porovnaní s expozíciou iným inhalačným kortikosteroidom (pozri časť 5.1).

Reprodukčné štúdie na zvieratách ukázali len účinky typické pre glukokortikosteroidy pri systémových expozíciách prevyšujúcich systémové expozície pozorované pri inhalačnom podávaní odporúčanej terapeutickej dávky.

Dojčenie

Vylučovanie flutikazón‑propionátu do ľudského materského mlieka nebolo skúmané. Po subkutánnom podaní laboratórnym potkanom v laktácii bolo možné dokázať flutikazón‑propionát v materskom mlieku potkanov. Po inhalačnom podaní odporúčaných dávok flutikazón‑propionátu sú však plazmatické hladiny u pacientov pravdepodobne nízke.

O podávaní počas dojčenia sa má uvažovať len vtedy, ak je očakávaný prínos pre matku väčší ako akékoľvek možné riziko pre dieťa.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa fertility ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne účinky flutikazón‑propionátu na samčiu alebo samičiu fertilitu.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Vplyv flutikazón‑propionátu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje nie je pravdepodobný.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Nežiaduce účinky sú nižšie uvedené podľa tried orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov).

Častosť nežiaducich účinkov bola odvodená z údajov získaných v klinických štúdiách. Incidencia v skupine pacientov užívajúcich placebo sa nebrala do úvahy.

**Infekcie a nákazy**

Veľmi časté: kandidóza ústnej dutiny a hrdla.

U niektorých pacientov sa môže objaviť kandidóza (soor) ústnej dutiny a hrdla. Takýmto pacientom môže pomôcť výplach úst vodou po použití inhalátora Diskus. Symptomatická kandidóza môže byť liečená lokálnymi antimykotickými liekmi aj pri pokračovaní liečby s liekom Flixotide Diskus.

Časté: pneumónia (u pacientov s CHOCHP).

Zriedkavé: ezofageálna kandidóza.

**Poruchy imunitného systému**

Boli hlásené reakcie z precitlivenosti s nasledujúcimi prejavmi:

Menej časté: kožné reakcie z precitlivenosti.

Veľmi zriedkavé: angioedém (hlavne edém tváre a orofaryngeálny edém), respiračné symptómy

(dyspnoe a/alebo bronchospazmus) a anafylaktické reakcie.

**Poruchy endokrinného systému**

Možné systémové účinky zahŕňajú (pozri časť 4.4):

Veľmi zriedkavé: Cushingov syndróm, cushingoidné prejavy, útlm funkcie nadobličiek, spomalenie rastu, zníženie denzity kostných minerálov, katarakta a glaukóm.

**Poruchy oka:**

Neznáme: rozmazané videnie (pozri časť 4.4).

**Poruchy metabolizmu a výživy**

Veľmi zriedkavé: hyperglykémia.

**Psychické poruchy**

Veľmi zriedkavé: úzkosť, poruchy spánku a zmeny správania, zahŕňajúce hyperaktivitu a podráždenosť (hlavne u detí).

Neznáme: depresia a agresivita (hlavne u detí).

**Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína**

Časté: zachrípnutie.

U niektorých pacientov môže inhalačný flutikazón‑propionát spôsobiť zachrípnutie. V takomto prípade môže pomôcť výplach úst vodou ihneď po inhalácii.

Veľmi zriedkavé: paradoxný bronchospazmus (pozri časť 4.4).

Neznáme: epistaxa.

**Poruchy kože a podkožného tkaniva**

Časté: krvné podliatiny.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

*Symptómy a príznaky*

Akútna inhalácia flutikazón‑propionátu v dávkach vyšších ako sú odporúčané môže viesť k dočasnému potlačeniu osi hypotalamus‑hypofýza‑nadobličky. Zvyčajne nie je potrebný okamžitý zásah, pretože normálna adrenálna funkcia sa v priebehu niekoľkých dní spontánne obnoví.

Ak sa vyššie ako odporúčané dávky podávajú dlhší čas, môže dôjsť k významnému útlmu funkcie nadobličiek. Veľmi zriedkavo boli hlásené prípady akútnej adrenálnej krízy, ktorá sa vyskytla u detí vystavených vyšším ako odporúčaným dávkam (typicky 1 000 µg denne a viac) počas dlhého obdobia (niekoľko mesiacov alebo rokov); pozorované prejavy zahŕňali hypoglykémiu spojenú so zníženým vedomím a/alebo kŕčmi. Situácie, ktoré by potenciálne mohli spustiť akútnu adrenálnu krízu zahŕňajú úraz, chirurgický zákrok, infekciu alebo akékoľvek rýchle zníženie dávok.

*Liečba*

Pacienti, ktorí užívajú vyššie ako odporúčané dávky si vyžadujú starostlivú liečbu a dávka sa musí znižovať postupne.

**5. Farmakologické vlastnosti**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina:Antiastmatiká, glukokortikoidy, ATC kód:R03BA05.

Flutikazón‑propionát podávaný inhalačne v odporúčaných dávkach má silný glukokortikoidový protizápalový účinok v pľúcach, výsledkom ktorého je zmiernenie príznakov a exacerbácií astmy. Významne zmierňuje príznaky CHOCHP a zlepšuje funkciu pľúc bez ohľadu na pacientov vek, pohlavie, funkciu pľúc na začiatku liečby, fajčenie alebo prítomnosť atopie. To môže viesť k významnému zlepšeniu kvality života.

**Klinické štúdie zamerané na CHOCHP**

TORCH bola 3‑ročná štúdia hodnotiaca účinok liečby s Diskusom so salmeterolom/flutikazón‑propionátom (FP) 50/500 µg dvakrát denne, Diskusom so salmeterolom 50 µg dvakrát denne, Diskusom s FP 500 µg dvakrát denne alebo placebom na úmrtnosť z akejkoľvek príčiny (celkovú úmrtnosť) u pacientov s CHOCHP. Pacientom s CHOCHP, ktorí mali pri zaradení do štúdie (pred podaním bronchodilatancia) FEV1 < 60 % náležitých hodnôt, pridelili náhodným výberom dvojito zaslepenú liečbu. Počas štúdie bola u pacientov povolená obvyklá liečba CHOCHP s výnimkou iných inhalačných kortikosteroidov, dlhodobo pôsobiacich bronchodilatancií a dlhodobo užívaných systémových kortikosteroidov. Stav prežívania po 3 rokoch bol zisťovaný u všetkých pacientov bez ohľadu na prerušenie užívania skúšaného lieku. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo zníženie úmrtnosti z akejkoľvek príčiny po 3 rokoch pre salmeterol/FP oproti placebu.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo**  **n = 1 524** | **Salmeterol 50**  **n = 1 521** | **FP 500**  **n = 1 534** | **Salmeterol/FP 50/500**  **n = 1 533** |
| Úmrtnosť z akejkoľvek príčiny po 3 rokoch | | | | |
| Počet úmrtí (%) | 231  (15,2 %) | 205  (13,5 %) | 246  (16,0 %) | 193  (12,6 %) |
| Pomer rizika oproti placebu  (IS)  p‑hodnota | N/A | 0,879  (0,73; 1,06)  0,180 | 1,060  (0,89; 1,27)  0,525 | 0,825  (0,68; 1,00)  0,0521 |
| Pomer rizika pre salmeterol/FP 50/500 oproti jeho zložkám (IS)  p‑hodnota | N/A | 0,932  (0,77; 1,13)  0,481 | 0,774  (0,64; 0,93)  0,007 | N/A |
| 1.Nevýznamná p-hodnota po úprave vzhľadom k 2 priebežným analýzam porovnávajúcim primárnu účinnosť z log‑rank analýzy stratifikovanej podľa stavu fajčenia resp. nefajčenia. | | | | |

U jedincov liečených liekom salmeterol/FP bol počas 3 rokov trend k zlepšenému prežívaniu v porovnaní s placebom, avšak v tomto parametri sa nedosiahla hladina štatistickej významnosti p ≤ 0,05.

Percento pacientov, ktorí zomreli počas 3 rokov kvôli príčinám spojeným s CHOCHP, bolo 6,0 % u placeba, 6,1 % u salmeterolu, 6,9 % u FP a 4,7 % u salmeterolu/FP.

Priemerný počet stredne ťažkých až ťažkých exacerbácií ročne bol významne znížený pri liečbe so salmeterolom/FP v porovnaní s liečbou salmeterolom, FP a placebom (v skupine so salmeterolom/FP bola priemerná hodnota výskytu 0,85 oproti 0,97 v skupine so salmeterolom, 0,93 v skupine s FP a 1,13 v skupine s placebom). Toto zodpovedá zníženiu výskytu stredne ťažkých až ťažkých exacerbácií o 25 % (95 % IS: 19 % až 31 %; p < 0,001) v porovnaní s placebom, o 12 % v porovnaní so salmeterolom (95 % IS: 5 % až 19 %, p = 0,002) a o 9 % v porovnaní s FP (95 % IS: 1 % až 16 %, p = 0,024). Salmeterol a FP významne znížili výskyt exacerbácií v porovnaní s placebom, salmeterol o 15 % (95 % IS: 7 % až 22 %; p < 0,001) a FP o 18 % (95 % IS: 11 % až 24 %; p < 0,001).

Kvalitu života spojenú so zdravotným stavom, meranú pomocou dotazníka SGRQ (St George’s Respiratory Questionnaire /dotazník hodnotiaci kvalitu života pri respiračných ochoreniach/), zlepšili všetky aktívne lieky v porovnaní s placebom. Priemerné zlepšenie počas troch rokov so salmeterolom/FP v porovnaní s placebom bolo -3,1 jednotky (95 % IS: -4,1 až -2,1; p < 0,001), v porovnaní so salmeterolom bolo -2,2 jednotky (p < 0,001) a v porovnaní s FP bolo ‑1,2 jednotky (p = 0,017). Zníženie o 4 jednotky sa považuje za klinicky významné.

Odhadovaná pravdepodobnosť vzniku pneumónie, hlásenej ako nežiaduca udalosť, počas 3 rokov bola 12,3 % u placeba, 13,3 % u salmeterolu, 18,3 % u FP a 19,6 % u salmeterolu/FP (pomer rizík u salmeterolu/FP oproti placebu: 1,64, 95 % IS: 1,33 až 2,01, p < 0,001). Nedošlo k zvýšeniu výskytu úmrtí spojených s pneumóniou; počet úmrtí počas liečby, ktoré sa posudzovali ako primárne spôsobené pneumóniou, bol 7 u placeba, 9 u salmeterolu, 13 u FP a 8 u salmeterolu/FP. Nebol žiadny významný rozdiel v pravdepodobnosti vzniku zlomeniny kosti (5,1 % u placeba, 5,1 % u salmeterolu, 5,4 % u FP a 6,3 % u salmeterolu/FP; pomer rizík u salmeterolu/FP oproti placebu: 1,22, 95 % IS: 0,87 až 1,72, p = 0,248).

***Lieky obsahujúce flutikazón‑propionát podávané na liečbu astmy počas gravidity***

Uskutočnila sa observačná retrospektívna epidemiologická kohortová štúdia, ktorá použila elektronické zdravotné záznamy zo Spojeného kráľovstva na vyhodnotenie rizika ZKM po expozícii samotnému inhalačnému FP a kombinácii salmeterol‑FP v prvom trimestri v porovnaní s expozíciou inhalačným kortikosteroidom (IKS) iným ako FP. Do tejto štúdie nebolo zahrnuté placebo ako komparátor.

Zistilo sa, že v kohorte 5 362 žien s astmou, ktoré boli liečené IKS v prvom trimestri gravidity, sa 131 ženám narodili deti, ktoré mali diagnostikované ZKM; 1 612 (30 %) žien bolo liečených FP alebo kombináciou salmeterol‑FP a 42 z nich sa narodili deti, ktoré mali diagnostikované ZKM. Upravený pomer šancí (odds ratio) pre ZKM diagnostikované do 1 roka života bol 1,1 (95 % IS: 0,5 ‑ 2,3) u žien so stredne ťažkou astmou liečených FP v porovnaní s tými, ktoré boli liečené IKS inými ako FP a 1,2 (95 % IS: 0,7 ‑ 2,0) u žien so značne ťažkou až ťažkou astmou. Nezistil sa žiadny rozdiel v riziku ZKM po expozícii samotnému FP v prvom trimestri v porovnaní s expozíciou kombinácii salmeterol‑FP. Absolútne riziko ZKM hodnotené v podskupinách žien vytvorených podľa stupňa závažnosti astmy sa pohybovalo od 2,0 do 2,9 na 100 žien liečených FP počas gravidity, čo je porovnateľné s výsledkami štúdie vychádzajúcej zo záznamov General Practice Research Database o 15 840 ženách, ktoré počas gravidity neboli liečené liekmi na astmu (2,8 prípadu ZKM na 100 gravidít).

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť flutikazón‑propionátu z každej z dostupných inhalačných pomôcok bola odhadnutá na základe porovnaní inhalačných a intravenóznych farmakokinetických údajov uskutočnených v rámci štúdií a medzi štúdiami. U zdravých dospelých jedincov bola absolútna biologická dostupnosť odhadnutá pre flutikazón‑propionát z pomôcky Diskus (7,8 %), flutikazón‑propionát z pomôcky Diskhaler (9,0 %) a flutikazón‑propionát z pomôcky Inhaler (10,9 %). U pacientov s astmou alebo CHOCHP bol pozorovaný nižší stupeň systémovej expozície inhalačnému flutikazón‑propionátu. Systémová absorpcia flutikazón‑propionátu prebieha hlavne prostredníctvom pľúc a na začiatku je rýchla, potom sa spomaľuje. Zbytok inhalovanej dávky môže byť prehltnutý, ale na systémovej expozícii sa podieľa minimálne v dôsledku nízkej rozpustnosti vo vode a presystémového metabolizmu, výsledkom čoho je menej ako 1 % perorálna dostupnosť. So zvyšujúcou sa inhalovanou dávkou sa lineárne zvyšuje systémová expozícia.

Distribúcia

Flutikazón‑propionát má veľký distribučný objem v rovnovážnom stave (približne 318 l). Väzba na plazmatické bielkoviny je stredne vysoká (91 %).

Biotransformácia

Flutikazón‑propionát je zo systémovej cirkulácie odstránený veľmi rýchlo, hlavne metabolizmom na inaktívny metabolit, kyselinu karboxylovú, prostredníctvom enzýmu CYP3A4 cytochrómu P450. Opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní známych inhibítorov CYP3A4, pretože môžu zvýšiť systémovú expozíciu flutikazón‑propionátu.

Eliminácia

Vylučovanie flutikazón‑propionátu je charakterizované vysokým plazmatickým klírensom (1 150 ml/min) a terminálnym polčasom približne 8 hodín. Renálny klírens flutikazón‑propionátu je zanedbateľný (< 0,2 %) a vo forme metabolitu sa vylúči menej ako 5 %.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Toxikologické skúšky ukázali iba tie skupinové účinky, ktoré sú typické pre silné kortikosteroidy, a to iba v dávkach presahujúcich dávky odporúčané na terapeutické použitie. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní, reprodukčnej toxicity a teratogenity neboli pozorované žiadne nové účinky. Flutikazón‑propionát nemá žiadnu *in vitro* ani *in vivo* mutagénnu aktivitu a nemá žiadny karcinogénny potenciál u hlodavcov. U zvierat nie je dráždivý ani nevyvoláva precitlivenosť.

**6. Farmaceutické informácie**

**6.1. Zoznam pomocných látok**

Monohydrát laktózy (ktorý obsahuje mliečny proteín).

**6.2 Inkompatibility**

Neboli hlásené.

### 6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte v suchu pri teplote do 30 C.

Diskus je uzavretý vo vonkajšom fóliovom obale, ktorý treba otvoriť až vtedy, keď sa má Diskus použiť prvýkrát. Po otvorení sa má vonkajší fóliový obal znehodnotiť.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Prášková zmes flutikazón‑propionátu a laktózy je naplnená v blistroch na tvarovanom základnom fóliovom prúžku, blistre sú prikryté oddeliteľnou laminátovou fóliou.

Fóliový prúžok je uzavretý v inhalačnej pomôcke Diskus. Diskus je zabalený vo vonkajšom fóliovom obale.

Písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia:

60 dávok x 100 µg

60 dávok x 250 µg

60 dávok x 500 µg

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

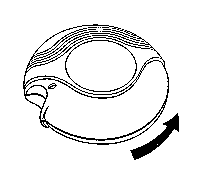
***Pokyny na použitie Flixotide Diskus***

O inhalačnej pomôcke Diskus

Diskus je uzavretý vo vonkajšom fóliovom obale. Vonkajší obal poskytuje ochranu pred vlhkosťou a treba ho otvoriť až vtedy, keď budete pripravený použiť Diskus prvýkrát. Po otvorení sa má fóliový vonkajší obal znehodnotiť.

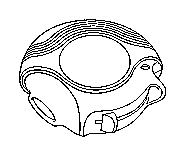
ZATVORENÝ

Keď vyberiete Diskus zo škatuľky a odstránite vonkajší fóliový obal, bude v polohe zatvorený.



OTVORENÝ

Nový Diskus obsahuje 60 dávok lieku. Počítadlo dávok ukazuje, koľko dávok ešte zostáva.



Tento Diskus obsahuje 60 jednotlivo chránených dávok lieku vo forme prášku.

Každá dávka je presne odmeraná a hygienicky chránená. Diskus si nevyžaduje žiadnu údržbu ani opätovné plnenie.

Na hornej strane Diskusu je počítadlo dávok, ktoré ukazuje, koľko dávok ešte zostáva. Číslice 5 až 0 sú vyznačené ČERVENOU farbou, ktorá upozorňuje, že už zostáva len niekoľko dávok.

Použitie Diskusu je jednoduché. Keď potrebujete dávku, postupujte podľa piatich jednoduchých znázornených krokov.

1. Otvoriť.

2. Posunúť.

3. Inhalovať.

4. Zatvoriť.

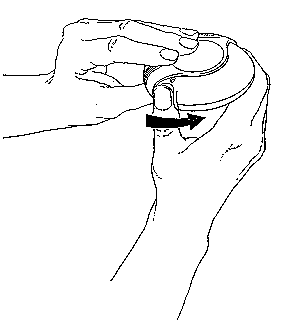
5. Vypláchnuť ústa.

Ako funguje Diskus.

Posunutím páčky Diskusu sa otvorí malý otvor v náustku, a tým sa pripraví jedna blistrová dávka na vdýchnutie. Pri zavretí Diskusu sa páčka automaticky vráti do svojej pôvodnej polohy a je pripravená ďalšia dávka. Vonkajší kryt chráni Diskus, keď sa nepoužíva.

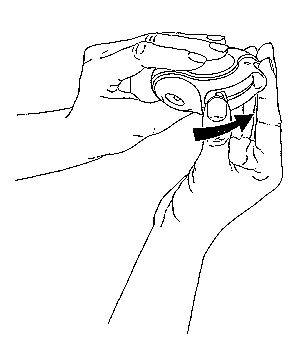
1. Otvoriť – Ako používať Diskus

Aby ste otvorili Diskus, v jednej ruke držte vonkajší kryt a palec druhej ruky vložte do jazdca. Palcom zatlačte jazdec smerom od vás tak ďaleko, ako to pôjde.



2. Posunúť

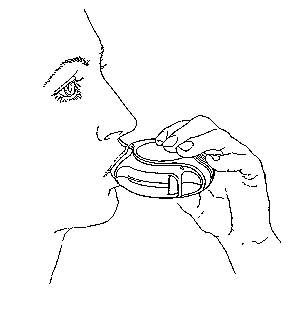
Držte Diskus tak, aby bol náustok otočený smerom k vám. Posuňte páčku smerom od seba tak ďaleko ako to pôjde, až pokiaľ nebudete počuť „kliknutie“. Diskus je vtedy pripravený na použitie. Po každom zatlačení páčky je pripravená ďalšia dávka k vdýchnutiu. Je to vidieť na počítadle dávok. S páčkou sa nehrajte, pretože sa tým uvoľní dávka, ktorá sa vyplytvá bez úžitku.



3. Inhalovať

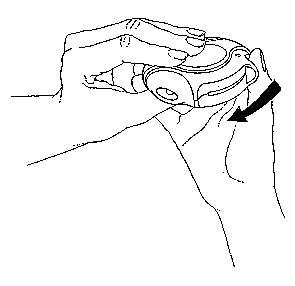
Prečítajte si túto časť pozorne predtým, ako začnete inhalovať dávku.

* Držte Diskus mimo vašich úst. Vydýchnite čo najviac ako je to možné bez námahy. Nikdy nevydychujte do Diskusu.
* Priložte si náustok k perám. Vdychujte plynule a hlboko cez Diskus, nie cez nos.
* Vyberte si Diskus z úst.
* Zadržte dych asi na 10 sekúnd alebo na tak dlho, ako je to možné bez námahy.
* Pomaly vydýchnite.
* Ani vtedy, keď Diskus použijete správne, nemusíte pocítiť chuť či prítomnosť prášku na jazyku.



4. Zatvoriť

Diskus zatvoríte tak, že palec vložíte do jazdca a jazdec posuniete späť smerom k vám čo najviac ako to pôjde. Po zavretí Diskusu budete počuť „kliknutie“. Páčka sa automaticky vráti do pôvodnej polohy a je znovu nastavená. Váš Diskus bude pripravený na ďalšie použitie.



5. Vypláchnuť ústa

Potom si vypláchnite ústa vodou a vodu vypľujte.

Ak máte užiť dve dávky, musíte Diskus zavrieť a opakovať kroky 1 až 4.

Upozornenie

Uchovávajte Diskus v suchu.

Pokiaľ sa Diskus nepoužíva, ponechajte ho zatvorený.

Nikdy nevydychujte do Diskusu.

Páčku posúvajte len ak idete práve inhalovať liek. Dávka sa uvoľní posunutím páčky.

Nepresahujte určenú dávku. Uchovávajte mimo dosahu detí.

**7. Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Írsko

**8. Registračné číslo**

Flixotide Diskus 100 μg -14/0143/15-S

Flixotide Diskus 250 μg -14/0144/15-S

Flixotide Diskus 500 μg -14/0145/15-S

**9. Dátum prvej registrácie/predĺženia registrácie**

Dátum prvej registrácie: 21. apríla 1998

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. mája 2007

**10. Dátum revízie textu**

Január 2021