

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Flixotide 50 Inhaler N
Flixotide 125 Inhaler N
Flixotide 250 Inhaler N
inhalačná suspenzia v tlakovom obale

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Flutikazón-propionát 50 µg, 125 µg alebo 250 µg v jednej inhalovanej dávke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačná suspenzia v tlakovom obale.

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 % referenčnej hodnoty, 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 lekárske dohľadom.

Dospelí:

Profylaktické podávanie:

- pri ľahkej astme (hodnoty PEF nad 80 % referenčnej hodnoty s variabilitou PEF pod 20 %): pacienti vyžadujúci intermitentnú symptomatickú bronchodilatačnú liečbu častejšie ako príležitostne.
- pri stredne ťažkej astme (hodnoty PEF 60 až 80 % referenčnej hodnoty s 20 - 30 % variabilitou): pacienti vyžadujúci pravidelné podávanie antiastmatík a pacienti s nestabilnou astmou alebo astmou, ktorá sa zhoršuje napriek podávaniu dostupnej profylaktickej liečby alebo podávaniu bronchodilatancia v monoterapii.
- pri ťažkej astme (hodnoty PEF pod 60 % referenčnej hodnoty 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 perorálnych kortikosteroidov, možné významne znížiť alebo eliminovať potrebu perorálnych kortikosteroidov.

Deti:

Každé dieťa vyžadujúce preventívne podávanie antiastmatík, vrátane pacientov, ktorí nie sú stabilní napriek doterajšej profylaktickej liečbe.

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Flixotide Inhaler N je určený len na perorálnu inhaláciu.

Pacienti musia byť upozornení na profylaktický charakter liečby inhalačným flutikazón-propionátom a na to, že táto liečba sa musí užívať pravidelne, a to aj v asymptomatickom období.

Každá predpísaná dávka sa má podať minimálne dvoma inhaláciami.

Pacienti, ktorí majú ťažkosti zosúladiť vdychovanie s aktiváciou inhalátora s dávkovačom, majú inhalátor s flutikazón-propionátom používať so špeciálnym nadstavcom (spacerom).

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 krátkodobými pôsobiacimi bronchodilatanciami nedochádza k pre nich 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:

Lahká 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 beklometazón-dipropionátu 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 v závislosti od 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.

Je potrebné poznamenať, že na podanie uvedenej dávky je vhodný len Flixotide 50 Inhaler N.

Táto lieková forma flutikazón-propionátu nemusí poskytovať požadovanú pediatrickú dávku a v takomto prípade sa má zvážiť použitie alternatívnej liekovej formy flutikazón-propionátu. (napr. suchý inhalačný prášok).

Deti vo veku od 1 do 4 rokov:

Inhalačný flutikazón-propionát je u mladších detí užitočný na kontrolu častých a perzistujúcich príznakov astmy.

Klinické štúdie u detí vo veku od 1 do 4 rokov ukázali, že optimálna kontrola príznakov astmy sa dosiahne pri dávkovaní 100 µg dvakrát denne podávaných prostredníctvom pediatrického inhalačného nástavca s maskou na tvár.

Diagnóza a liečba astmy má byť pod pravidelnou kontrolou.

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)

Dospelí:

500 µg dvakrát denne podávaných ako prídavná liečba k dlhodobu 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 250 Inhaler N.

Osobitné skupiny pacientov

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

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zvýšená spotreba krátkodobo pôsobiacich inhalačných β_2 -agonistov na zmiernenie príznakov astmy svedčí o zhoršenej kontrole astmy. V takom prípade je potrebné 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 (monitorovanie PEF).

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 dospelých, zníženie kostnej hustoty 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 telesnej 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 opatnosťou 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 flutikazón-propionátom 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 opatnosť 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 systémove príznaky liečby kortikosteroidmi 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.

Aby pacient vdýchol do pľúc optimálne množstvo lieku, je potrebné skontrolovať techniku inhalácie a najmä to, či je aktivácia inhalátora zosúladená s nádychom.

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 štúdií 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 výrazné zníženie 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 kobocistát, 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 systémove expozície pozorované pri inhalačnom podávaní odporúčanej terapeutickú 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 ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). Časť 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. Symptomatická kandidóza môže byť liečená lokálnymi antimykotickými liekmi aj pri pokračovaní liečby s flutikazón-propionátom.

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 kostnej hustoty, 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**.

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: Antiastmatická, 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) $FEV_1 < 60\%$ náležitých hodnôt, pridělili náhodným výberom dvojito zaslepenú liečbu. Počas štúdie bola u pacientov povolená obvyklá liečba CHOCHP s výnimkou iných inhalačných kortikosteroidov, dlhodobopôsobiacich bronchodilatancií a dlhodobou 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 placebo.

	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 placebo (IS)	N/A	0,879 (0,73; 1,06)	1,060 (0,89; 1,27)	0,825 (0,68; 1,00)
p-hodnota		0,180	0,525	0,052 ¹
Pomer rizika pre salmeterol/FP 50/500 oproti jeho zložkám (IS)	N/A	0,932 (0,77; 1,13)	0,774 (0,64; 0,93)	N/A
p-hodnota		0,481	0,007	

¹Nevýznamná p-hodnota po úprave vzhľadom k 2 priebežným analýzám 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 $p \leq 0,05$.

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 intravenózných 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. Zvyšok 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 300 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 štúdie 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 ani v štúdiách 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 precitlivosť.

Preukázalo sa, že propelent bez CFC, norflurán, nemal u rôznych druhov zvierat, ktoré mu boli vystavené denne počas dvoch rokov, žiaden toxický účinok pri veľmi vysokých aerosólových koncentráciách ďaleko prevyšujúcich koncentrácie pravdepodobné u pacientov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Norflurán

6.2 Inkompatibility

Neboli hlásené.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Kryt vráťte späť na náustok tak, že ho silno potlačíte, až kým „neklikne“.

Flixotide Inhaler N sa má uchovávať pri teplote do 30 °C.

Chráňte pred mrazom a priamym slnkom.

Tak ako pri väčšine inhalačných liekov v tlakových obaloch, liečebný účinok tohto lieku sa môže znížiť v prípade, ak je obal studený.

Nádobka je pod tlakom. Nevystavujte ju teplotám vyšším ako 50 °C. Nádobka sa nesmie prepichnúť, poškodiť ani spáliť, ani v prípade, že sa zdá prázdna.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Flixotide Inhaler N pozostáva zo suspenzie flutikazón-propionátu v propelente bez CFC, norfluráne. Suspenzia je obsiahnutá v nádobke z hliníkovej zliatiny uzavretej dávkovacím ventilom. Nádobky sú vložené do plastových inhalátorov obsahujúcich rozprašovací náustok s krytom proti prachu.

Veľkosť balenia:

Flixotide 50 Inhaler N: 120 dávok

Flixotide 125 Inhaler N: 60 alebo 120 dávok

Flixotide 250 Inhaler N: 60 alebo 120 dávok

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na použitie Flixotide Inhaler N

Vyskúšanie inhalátora:

Pred prvým použitím inhalátora alebo ak sa inhalátor nepoužíval dlhšie ako jeden týždeň, odstráňte kryt z náustka jemným stlačením strán krytu, inhalátorom dobre potraďte a streknite dvakrát do vzduchu, aby ste sa uistili, že inhalátor funguje.

Používanie inhalátora:

1. Odstráňte kryt z náustka jemným stlačením strán krytu.
2. Skontrolujte vnútornú a vonkajšiu stranu inhalátora vrátane náustka na prítomnosť voľných častíc.
3. Inhalátorom dobre potraďte, aby sa zaistilo odstránenie všetkých voľných častíc a rovnomerné zmiešanie obsahu inhalátora.
4. Držte inhalátor kolmo medzi prstami a palcom tak, že palec máte položený na spodnej časti pod náustkom.

5. Vydýchnite najviac ako je to možné bez námahy a potom vložte náustok do úst medzi zuby a pritlačte okolo neho pery, ale nezahryznite do neho.
6. Ihneď potom, ako začnete vdychovať cez ústa, inhalátor zvrchu stlačte, aby sa uvoľnila dávka flutikazón-propionátu a zároveň stále plynulo a hlboko vdychujte.
7. Zadržte dych, vyberte inhalátor z úst a dajte preč prst z hornej časti inhalátora. Zadržujte dych čo najdlhšie ako je to možné bez námahy.
8. Ak chcete užiť ďalšiu inhaláciu, držte inhalátor kolmo a počkajte asi pol minúty pred tým, ako zopakujete kroky 3 až 7.
9. Potom si vypláchnite ústa vodou a vyplňte vodu.
10. Kryt vráťte späť na náustok tak, že ho silno potlačíte, až kým „neklikne“.

Dôležité:

Pri krokoch 5, 6 a 7 sa neponáhľajte. Je dôležité, aby ste začali vdychovať tak pomaly, ako sa len dá, tesne pred použitím inhalátora. Užívanie lieku pri niekoľkých prvých použitíach precvičujte pred zrkadlom. Ak uvidíte nad inhalátorom alebo po stranách úst vychádzať „aerosól“, musíte znovu začať od kroku 2.

Ak vám dal váš lekár iné pokyny na použitie inhalátora, dôsledne ich dodržiavajte. Ak budete mať s používaním inhalátora ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi.

Deti:

Malé deti budú možno potrebovať pomoc, a preto dospelý bude musieť narábať s inhalátorom za nich. Vyzvite dieťa, aby vydýchlo a uveďte inhalátor do činnosti ihneď, ako začne dieťa vdychovať. Techniku nacvičujte spolu. Staršie deti alebo ľudia so slabšími rukami majú držať inhalátor oboma rukami. Položte si oba ukazováky na vrch inhalátora a oba palce na spodok, pod náustok.

Čistenie:

Inhalátor sa má čistiť aspoň jedenkrát týždenne.

1. Odstráňte kryt z náustka.
2. Nádobku nevyberajte z plastového púzdra.
3. Poutierajte náustok zvonka a zvnútra suchou handričkou alebo papierom.
4. Vráťte späť kryt na náustok.

NEDÁVAJTE KOVOVÚ NÁDOBKU DO VODY.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Flixotide 50 Inhaler N - 14/0372/95-S
Flixotide 125 Inhaler N - 14/0141/15-S
Flixotide 250 Inhaler N - 14/0142/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. jún 1995
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. júl 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Október 2021