

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Arquist 125 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija

Arquist 250 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna odmjerena doza (potiskom preko ventila) sadrži 125 odnosno 250 mikrograma flutikazonpropionata. To odgovara isporučenoj dozi (preko nastavka za usta) od 110 odnosno 227 mikrograma flutikazonpropionata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Stlačeni inhalat, suspenzija

Arquist je bijela homogena suspenzija, sadržana u aluminijskom spremniku opremljenom odgovarajućim odmjernim ventilom i plastičnim aktivatorom. Bijelo obojeno kućište sa žutim poklopcem.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Arquist je indiciran u liječenju astme u odraslih i adolescenata starijih od 16 godina. Arquist je također indiciran u liječenju teškog KOPB-a uz istodobnu primjenu beta agonista dugog djelovanja (poput salmeterola) u odraslih.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Arquist se primjenjuje samo oralnom inhalacijom.

Bolesnike je potrebno informirati da je liječenje inhalacijom flutikazonpropionata profilaktičko te da je flutikazonpropionat potrebno primjenjivati redovito, čak i kada simptomi nisu prisutni. Terapijski učinak nastupa nakon 4 do 7 dana, iako određeni učinak može biti vidljiv za 24 sata kod bolesnika koji prije nisu primali inhalacijske steroide.

Ako bolesnik uvidi da je liječenje bronhodilatatorom kratkog djelovanja manje djelotvorno ili da mu je potrebno više inhalacija nego obično, potrebno je potražiti liječničku pomoć.

Predviđeno je da se svaka propisana doza daje putem minimalno dvije inhalacije.

Bolesnici koji imaju poteškoća s koordinacijom inhalacije lijeka pri primjeni stlačenog inhalata, mogu s Arquist inhalatorom koristiti komoru.

## Doziranje

### Astma

Doziranje flutikazonpropionata potrebno je prilagoditi prema individualnom odgovoru.

*Odrasli i adolescenti stariji od 16 godina*

100 do 1000 mikrograma dvaput dnevno.

Bolesnicima treba odrediti početnu dozu inhalacijskog flutikazonpropionata koja odgovara težini njihove bolesti:

Blaga astma: do 250 mikrograma dvaput dnevno

Umjerenjena astma: 250 do 500 mikrograma dvaput dnevno.

Teška astma: 500 do 1000 mikrograma dvaput dnevno

Doza se zatim može prilagođavati dok se ne postigne kontrola ili smanjivati do minimalne djelotvorne doze, prema individualnom odgovoru.

Dodatno, početna doza flutikazonpropionata može biti izmjerena na pola ukupne dnevne doze beklometazon dipropionata ili jednako kao primijenjeno kod odmjerene inhalacijske doze.

### Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

#### Odrasli

500 mikrograma dvaput dnevno, uz istodobnu primjenu beta agonista dugog djelovanja (poput salmeterola).

Lijek se mora primjenjivati svakodnevno za optimalan učinak što može potrajati tri do šest mjeseci. Ako ne dođe do poboljšanja nakon tri do šest mjeseci bolesnik bi trebao proći medicinsku procjenu.

Za primjenu te doze prikladan je jedino inhalator koji oslobađa 250 mikrograma po potisku.

#### Posebne skupine bolesnika

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika ili bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega.

#### Pedijatrijska populacija

Arquist se preporučuje u liječenju astme u odraslih i adolescenata starijih od 16 godina i u liječenju kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) samo u odraslih.

#### Način primjene:

Važno je podučiti bolesnika o ispravnoj tehnici inhalacije (vidjeti uputu o lijeku i upute za uporabu).

### Provjera Vašeg inhalatora

- 1 Prije prve uporabe inhalatora, testirajte ga kako biste se uvjerali da je ispravan. Skinite poklopac s nastavka za usta nježnim pritiskom na stranice poklopca s palcem i kažiprstom i razdvojite.
- 2 Kako biste se uvjerali da inhalator radi, dobro ga protresite, usmjerite nastavak za usta dalje od sebe i pritisnite na spremnik kako biste ispustili četiri potiska u zrak. Ako niste koristili inhalator pet dana ili dulje, ispustite dva potiska lijeka u zrak.

### Uporaba Vašeg inhalatora

Važno je da, neposredno prije uporabe inhalatora, počnete disati što je moguće sporije.

- 1 Tijekom uporabe inhalatora trebate stajati ili uspravno sjediti.
- 2 Skinite poklopac s nastavka za usta. Provjerite iznutra i izvana da je nastavak za usta čist i da nema stranih predmeta.
- 3 Protresite inhalator 4 ili 5 puta kako biste osigurali uklanjanje bilo kakvih stranih predmeta i da je sadržaj inhalatora ravnomjerno izmiješan.
- 4 Držite inhalator uspravno, s palcem na dnu, ispod nastavka za usta. Izdahnite sve do granice neugode. Nemojte još ponovno udahnuti.
- 5 Postavite nastavak za usta u usta između zubi. Zatvorite usnice oko nastavka. Nemojte zagristi.
- 6 Udahnite kroz usta. Neposredno nakon što počnete udisati, pritisnite gornji dio spremnika kako biste potiskom oslobodili lijek. Istodobno udišite jednolično i duboko.
- 7 Zadržite dah, izvadite inhalator iz usta i maknite prst sa gornjeg dijela inhalatora. Zadržite dah još nekoliko sekundi, ili do granice neugode.
- 8 Ako Vam je liječnik rekao da primijenite dva potiska, pričekajte otprilike pola minute prije nego primijenite drugi potisak ponavljajući korake od 3 do 7.
- 9 Nakon toga, isperite usta vodom i ispljunite.
- 10 Nakon primjene inhalatora uvijek odmah vratite poklopac na nastavak za usta kako biste ga zaštitili od prašine. Vratite poklopac na nastavak za usta čvrstim pritiskom tako da napravi „klik”.
- 11 Prvih nekoliko puta vježbajte ispred zrcala. Ako vidite „maglicu“ kako izlazi na vrhu inhalatora ili iz kuta vaših usta, ponovite postupak.
- 12 Starijoj djeci ili osobama sa slabim rukama može biti lakše držati inhalator s dvije ruke. Stavite oba kažiprsta na gornji dio inhalatora i oba palca na dno ispod nastavka za usta. Ako to ne pomogne, primjenu može olakšati uporaba zračne komore Volumatic. Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra moći će Vas o tome savjetovati.

### Čišćenje Vašeg inhalatora:

Kako biste spriječili začepljenje Vašeg inhalatora, važno je čistiti ga najmanje jednom tjedno.

Kako biste očistili inhalator:

- Skinite poklopac s nastavka za usta.
- Ni u kojem trenutku nemojte odvajati metalni spremnik od plastičnog kućišta.
- Obrišite unutarnju i vanjsku stranu nastavka za usta i plastično kućište **suhom krpicom ili maramicom**.
- Vratite poklopac na nastavak za usta.

**NE STAVLJAJTE METALNI SPREMNIK U VODU.**

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Liječenje astme treba slijediti postupni program, a odgovor bolesnika treba pratiti klinički i pomoću testova funkcije pluća.

Povećana primjena inhalacijskih  $\beta_2$ -agonista kratkog djelovanja u svrhu olakšavanja simptoma astme upućuje na pogoršanje u kontroli astme. Pri tim uvjetima, potrebna je ponovna procjena terapijskog plana za bolesnika.

Iznenadno i progresivno pogoršanje u kontroli astme može biti opasno po život, te je u tim slučajevima potrebno razmotriti povećanje doze kortikosteroida. U bolesnika koji se smatraju rizičnima, može se uvesti dnevno praćenje vršnog protoka zraka.

Flutikazonpropionat se ne primjenjuje u liječenju akutnih napadaja astme, već za redovitu dugotrajnu kontrolu bolesti. Bolesnicima će za olakšavanje akutnih simptoma astme trebati inhalacijski bronhodilatator brzog i kratkog djelovanja.

Kao i kod drugih inhalacijskih lijekova, može se javiti paradoksalni bronhospazam praćen naglim porastom piskanja pri disanju nakon primjene lijeka. To se treba odmah liječiti primjenom inhalacijskog bronhodilatatora brzog djelovanja. Potrebno je odmah prekinuti primjenu flutikazonpropionata, procijeniti stanje bolesnika i, ako je potrebno, započeti liječenje drugim lijekom.

U slučaju izostanka odgovora ili teških egzacerbacija astme potrebno je povećati dozu inhalacijskog flutikazonpropionata i, ako je potrebno, sistemski primijeniti steroid i/ili antibiotik u slučaju infekcije.

Upala pluća kod bolesnika s KOPB-om

U bolesnika s KOPB-om koji su primali inhalacijske kortikosteroide zabilježeno je povećanje incidencije pneumonije, uključujući pneumoniju koja je zahtijevala bolničko liječenje. Postoje neki pokazatelji povećanog rizika od pneumonije s povećanjem doze steroida, ali to se nije uvjerljivo dokazalo u svim ispitivanjima.

Ne postoje uvjerljivi klinički dokazi o razlikama u veličini rizika za pneumoniju između pojedinih inhalacijskih kortikosteroida unutar te skupine.

Liječnici moraju pažljivo pratiti mogući razvoj pneumonije u bolesnika s KOPB-om s obzirom da se kliničke manifestacije tih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacije KOPB-a.

Čimbenici rizika za pneumoniju u bolesnika s KOPB-om uključuju aktivne pušače, stariju dob, niski indeks tjelesne mase (BMI) i teški oblik KOPB-a.

Potrebno je provjeravati bolesnikovu tehniku inhalacije odnosno je li potisak inhalatora sinkroniziran s udahom bolesnika kako bi se osigurala optimalna dostava lijeka u pluća.

Zbog mogućnosti poremećaja adrenalnog odgovora, potrebno je posvetiti posebnu pažnju liječenju bolesnika koji prelaze s liječenja oralnim steroidima na liječenje inhalacijskim flutikazonpropionatom, te se redovito mora pratiti adrenokortikalna funkcija.

Nakon uvođenja inhalacijskog flutikazonpropionata, ukidanje sistemskog liječenja treba biti postupno i bolesnike treba potaknuti na nošenje kartice s upozorenjem o potrebi za kortikosteroidima koja ukazuje na moguću potrebu za dodatnim liječenjem u stresnim okolnostima.

Sistemske učinci mogu se pojaviti pri primjeni bilo kojeg inhalacijskog kortikosteroida, posebno pri velikim dozama propisanim kroz dulje vrijeme. Vjerojatnost javljanja tih učinaka manja je nego pri oralnoj primjeni kortikosteroida (vidjeti dio 4.9). Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, usporavanje rasta u djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustoće kostiju, kataraktu i glaukom te, rjeđe, spektar psiholoških i bihevioralnih učinaka uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresiju (posebno u djece). Prema tome, važno je smanjiti dozu inhalacijskih kortikosteroida na najmanju dozu pri kojoj se još održava učinkovita kontrola astme (vidjeti dio 4.8).

Preporučuje se redovito praćenje visine u djece koja se liječe inhalacijskim kortikosteroidima kroz dulje vrijeme.

Neke osobe mogu pokazati veću osjetljivost na učinke inhalacijskih kortikosteroida u odnosu na većinu bolesnika.

Slično, uvođenje inhalacijskog liječenja umjesto sistemske primjene steroidnih lijekova može razotkriti alergije poput alergijskog rinitisa ili ekcema koje su prethodno bile kontrolirane sistemskom primjenom lijeka. Te alergije potrebno je liječiti simptomatski primjenom antihistaminika i/ili lijekova za topikalnu primjenu, uključujući steroide za topikalnu primjenu.

Liječenje flutikazonpropionatom ne smije se naglo prekinuti.

Kao i pri primjeni ostalih inhalacijskih kortikosteroida, potrebna je posebna pozornost u bolesnika s aktivnom ili latentnom tuberkulozom pluća.

Produljeno liječenje velikim dozama inhalacijskih kortikosteroida može rezultirati adrenalnom supresijom i akutnom adrenalnom krizom. Situacije koje potencijalno mogu potaknuti akutnu adrenalnu krizu uključuju traumu, operaciju, infekciju i svako naglo smanjenje doze. Simptomi su uglavnom neodređeni i mogu uključivati anoreksiju, bol u abdomenu, gubitak tjelesne težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, smanjeni stupanj svijesti, hipoglikemiju i napadaje. U hitnim slučajevima (medicinskim ili kirurškim) i pojedinim situacijama koje su potencijalno stresne uvijek treba uzeti u obzir mogućnost rezidualnog oštećenja adrenalnog odgovora, te razmotriti odgovarajuće liječenje kortikosteroidima (vidjeti dio 4.9).

Adrenalna funkcija i adrenalna rezerva obično ostaju unutar normalnog raspona pri liječenju flutikazonpropionatom u preporučenoj dozi. Korist inhalacijskog liječenja flutikazonpropionatom je u minimaliziranju potrebe za oralnom primjenom steroida. Međutim, mogućnost javljanja nuspojava koje su posljedica prethodne ili povremene oralne primjene steroida, može trajati neko vrijeme. Ovisno o stupnju adrenalnog oštećenja, može biti potreban i savjet specijalista prije provođenja elektivnih postupaka.

Tijekom post-marketinškog praćenja, prijavljeni su slučajevi klinički značajnih interakcija lijekova u bolesnika koji su primali flutikazonpropionat i ritonavir, koje su rezultirale sistemskim kortikosteroidnim učincima uključujući Cushingov sindrom i adrenalnu supresiju. Prema tome, istodobna primjena flutikazonpropionata i ritonavira treba se izbjegavati, osim u slučaju kada potencijalna korist za bolesnika nadilazi rizike od sistemskih nuspojava kortikosteroida (vidjeti dio 4.5).

Vrlo rijetko su prijavljeni slučajevi povećanja razine glukoze u krvi (vidjeti dio 4.8), što se treba uzeti u obzir pri propisivanju u bolesnika sa šećernom bolesti u anamnezi.

#### Poremećaj vida

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

U normalnim okolnostima se nakon inhalacije postižu male koncentracije flutikazonpropionata u plazmi, uslijed opsežnog metaboliziranja pri prvom prolasku kroz jetru i visokog sistemskog klirensa posredovanog citokromom P450 3A4 u crijevima i jetri. Stoga su malo vjerojatne klinički značajne interakcije flutikazonpropionata s drugim lijekovima.

Ispitivanje interakcije lijekova u zdravih ispitanika pokazalo je da ritonavir (vrlo potentan inhibitor citokroma P450 3A4) može znatno povećati koncentracije flutikazonpropionata u plazmi, što rezultira značajnim smanjenjem koncentracija kortizola u serumu. Očekuje se da će istodobna primjena inhibitora CYP3A, uključujući lijekove koji sadrže kobicistat, povećati rizik od sistemskih nuspojava. Kombinaciju treba izbjegavati, osim kada korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi otkrivanja sistemskih nuspojava kortikosteroida.

Ispitivanja su pokazala da drugi inhibitori citokroma P450 3A4 dovode do zanemarivog (eritromicin) i malog (ketokonazol) povećanja sistemske izloženosti flutikazonpropionatu bez zamjetnog smanjenja koncentracije kortizola u serumu. Ipak, preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni potentnih inhibitora citokroma P450 3A4 (npr. ketokonazola) zbog mogućnosti povećanja sistemske izloženosti flutikazonpropionatu.

U malom ispitivanju provedenom u zdravih dobrovoljaca, primjena nešto manje potentnog inhibitora CYP3A, ketokonazola, povećala je izloženost flutikazonpropionatu nakon jednokratne inhalacije za 150%. To je rezultiralo većim smanjenjem razine kortizola u plazmi u odnosu na sam flutikazonpropionat. Za očekivati je da istodobna primjena flutikazonpropionata s drugim potentnim CYP3A inhibitorima poput itraconazola, također ima za posljedicu povećanu sistemska izloženost flutikazonpropionatu i veći rizik sistemskih nuspojava. U takvim slučajevima preporuča se oprez, te se dugotrajno liječenje takvim lijekovima mora izbjegavati ako je moguće.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Plodnost

Nema podataka o utjecaju na plodnost u ljudi. Ispitivanja provedena u životinja nisu pokazala učinak flutikazonpropionata na plodnost muškaraca ili žena (vidjeti dio 5.3).

#### Trudnoća

Ograničeni su podaci o sigurnosti primjene u trudnica. Primjena flutikazonpropionata u trudnica smije se razmotriti samo ako je očekivana korist za majku veća od bilo kojeg mogućeg rizika za plod. Važno je da se doza inhalacijskog kortikosteroida titrira na najmanju dozu pri kojoj se održava učinkovita kontrola bolesti. Liječenje flutikazonpropionatom ne smije se naglo prekinuti.

Rezultati retrospektivne epidemiološke studije nisu pokazali povećani rizik od većih kongenitalnih malformacija nakon izlaganja flutikazonpropionatu u usporedbi s drugim inhalacijskim kortikosteroidima tijekom prvog tromjesjeća trudnoće (vidjeti dio 5.1).

Reproduktivna ispitivanja u životinja pokazala su samo one učinke karakteristične za glukokortikosteroide pri sistemske izloženosti, u većem obimu nego pri primjeni preporučene inhalacijske terapijske doze. Dokazi o sigurnosti primjene flutikazonpropionata u trudnica su nedostadni. Podaci od ograničenog broja (200) izloženih trudnica ne ukazuju na štetne učinke flutikazonpropionata na trudnoću ili zdravlje ploda/novorodenčeta. Do danas nema dostupnih dodatnih relevantnih epidemioloških podataka. Primjena kortikosteroida u gravidnih životinja može uzrokovati abnormalnosti u razvoju fetusa, uključujući rascjep nepca i smanjen rast unutar maternice. Prema tome, moguć je vrlo mali rizik od takvih učinaka u ljudi. Međutim, potrebno je napomenuti da do promjena fetusa u životinja dolazi nakon relativno visoke sistemske izloženosti. S obzirom da Arquist dostavlja flutikazonpropionat inhalacijskim putem izravno u pluća, izbjegnute su visoke razine izloženosti do kojih dolazi kada se kortikosteroidi primjenjuju sistemskim načinima primjene. Primjena flutikazonpropionata u trudnica smije se razmotriti samo ako je očekivana korist za majku veća od bilo kojeg mogućeg rizika za plod (vidjeti dio 5.3).

#### Dojenje

Nije ispitivano izlučuje li se flutikazonpropionat u majčino mlijeko u ljudi. Kada su, nakon subkutane primjene u ženki štakora koje doje, dokazane mjerljive razine u plazmi, dokazana je i prisutnost flutikazonpropionata u majčinom mlijeku. Međutim, u ljudi se nakon inhalacijske primjene preporučenih doza očekuju niske razine lijeka u plazmi.

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Primjena flutikazonpropionata u dojilja, smije se razmotriti samo ako je očekivana korist za majku veća od bilo kojeg mogućeg rizika za dijete.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Flutikazonpropionat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

Nuspojave su navedene u daljnjem tekstu i raspodijeljene prema organskim sustavima i učestalosti. Učestalost pojave je definirana kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $<1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $<1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $<1/1000$ ) i vrlo rijetko ( $<1/10\ 000$ ) uključujući izolirane prijave te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Vrlo česte, česte i manje česte nuspojave uglavnom su određene temeljem podataka iz kliničkih ispitivanja. Rijetke i vrlo rijetke nuspojave uglavnom su određene temeljem spontanijeh prijava.

#### Infekcije i infestacije

*Vrlo često:* Kandidijaza usta i grla.

Kandidijaza usta i grla javlja se u nekih bolesnika. Tim bolesnicima može pomoći ispiranje usne šupljine vodom nakon primjene lijeka. Simptomatska kandidijaza može se liječiti topikalnom primjenom antimikotika uz nastavak liječenja flutikazonpropionatom.

*Često:* Pneumonija (u bolesnika s KOPB-om).

*Rijetko:* Ezofagealna kandidijaza

#### Poremećaji imunološkog sustava

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti sa sljedećim manifestacijama:

*Manje često:* Kožne reakcije preosjetljivosti.

*Vrlo rijetko:* Angioedem (uglavnom facijalni i orofaringealni edem), respiratorni simptomi (dispneja i/ili bronhospazam) i anafilaktičke reakcije.

#### Endokrini poremećaji

Mogući sistemski učinci (vidjeti dio 4.4) uključuju:

*Vrlo rijetko:* Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja (poput adrenalne supresije, usporavanja rasta, smanjene mineralne gustoće kostiju, katarakte, glaukoma).

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

*Vrlo rijetko:* Hiperglikemija.

#### Psihijatrijski poremećaji

*Vrlo rijetko:* Anksioznost, poremećaji spavanja i promjene ponašanja, uključujući hiperaktivnost i razdražljivost (pretežito u djece).

*Nepoznato:* Depresija, agresija (pretežito u djece)

#### Poremećaji oka

*Nepoznato:* zamućen vid (vidjeti također dio 4.4)

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

*Često:* Promuklost/Disfonija.

*Nepoznato:* Epistaksa

U nekih bolesnika flutikazonpropionat primijenjen inhalacijom može uzrokovati promuklost. Pri tome može pomoći ispiranje usta vodom odmah nakon inhalacije.

*Vrlo rijetko:* Paradoksalni bronhospazam.

Kao i kod drugih inhalacijskih lijekova, može se javiti paradoksalni bronhospazam praćen naglim porastom piskanja pri disanju nakon primjene lijeka. To se treba odmah liječiti primjenom inhalacijskog bronhodilatatora brzog djelovanja. Potrebno je odmah prekinuti primjenu flutikazonpropionata, procijeniti stanje bolesnika i, ako je potrebno, započeti liječenje drugim lijekom.



### Poremećaji probavnog sustava

*Vrlo rijetko:* Dispepsija

### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

*Često:* Kontuzije

### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

*Vrlo rijetko:* Artralgija

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

Akutna inhalacija flutikazonpropionata u dozama većim od preporučenih može dovesti do privremenog potiskivanja funkcije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. To uglavnom ne zahtijeva hitnu intervenciju jer se funkcija nadbubrežne žlijezde obično normalizira unutar nekoliko dana.

Ako liječenje dozama većim od preporučene potraje dulje vrijeme, moguća je značajna supresija nadbubrežne žlijezde. Vrlo rijetko zabilježeni su slučajevi akutne adrenalne krize u djece izložene dozama većim od preporučene (uglavnom 1000 mikrograma dnevno ili više) tijekom duljeg vremena (nekoliko mjeseci ili godina); simptomi su uključivali hipoglikemiju s posljedičnim smanjenjem svijesti i/ili konvulzijama. Situacije koje mogu izazvati akutnu adrenalnu krizu uključuju izloženost traumi, operaciju, infekciju ili naglo smanjenje doze flutikazonpropionata.

### Liječenje

Bolesnike koji su primali doze veće od preporučenih potrebno je pažljivo pratiti te postupno smanjivati dozu.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: ostali inhalacijski lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih putova, glukokortikoidi. ATK oznaka: R03B A05

### Farmakodinamički učinci

Flutikazonpropionat primijenjen inhalacijom u preporučenim dozama ima glukokortikoidno protuupalno djelovanje u plućima što rezultira smanjenjem simptoma i egzacerbacija astme, bez nuspojava opaženih pri sistemske primjeni kortikosteroida.

### Lijekovi koji sadrže flutikazonpropionat za liječenje astme tijekom trudnoće

Provedeno je opservacijsko retrospektivno ispitivanje kohorte korištenjem elektronskih zdravstvenih podataka iz Velike Britanije u cilju ocjenjivanja rizika velikih kongenitalnih malformacija nakon izlaganja inhalacijskom flutikazonpropionatu u monoterapiji i kombinaciji salmeterol-flutikazonpropionat u odnosu na inhalacijske kortikosteroide koji ne sadržavaju flutikazonpropionat. U to ispitivanje nije bio uključen placebo kao komparator.

U kohorti od 5362 trudnoće koje su izložene inhalacijskim kortikosteroidima u prvom tromjesečju zbog astme, u 131 slučaju identificirana je dijagnoza velike kongenitalne malformacije; 1612 (30%) su bile izložene flutikazonpropionatu ili kombinaciji salmeterol-flutikazonpropionat od kojih su identificirane 42 dijagnoze velike kongenitalne malformacije. Prilagođen omjer izgleda za veliku kongenitalnu malformaciju dijagnosticiranu u 1 godini bio je 1,1 (95% CI: 0,5-2,3) za izloženost flutikazonpropionatu u odnosu na inhalacijske kortikosteroide koji ne sadrže flutikazonpropionat u žena s umjerenom astmom i 1,2 (95% CI: 0,7-2,0) u žena s izraženom do teškom astmom. Nisu identificirane razlike u riziku pojave velike kongenitalne malformacije nakon izloženosti u prvom tromjesečju trudnoće flutikazonpropionatu u monoterapiji u odnosu na izloženost kombinaciji salmeterol-flutikazonpropionat. Apsolutni rizik za veliku kongenitalnu malformaciju prema težini astme je u rasponu od 2,0 do 2,9 na 100 trudnoća izloženih flutikazonpropionatu, što je usporedivo s rezultatima ispitivanja 15 840 trudnoća koje nisu izložene liječenju astme dobivenih pretraživanjem baze podataka opće prakse (*General Practice Research Database (GPRD)*) (2,8 događaja velike kongenitalne malformacije na 100 trudnoća).

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### KOPB

TORCH je bilo trogodišnje ispitivanje za procjenu učinka liječenja lijekom Seretide Diskus 50/500 mikrograma dvaput dnevno, salmeterol Diskus 50 mikrograma dvaput dnevno, flutikazonpropionat (FP) Diskus 500 mikrograma dvaput dnevno ili placebom na sveukupnu smrtnost u bolesnika s KOPB-om. Bolesnici s KOPB-om s osnovnom vrijednosti (prije primjene bronhodilatatora)  $FEV_1 < 60\%$  od predviđene normalne vrijednosti randomizirani su u dvostruko slijepe terapijske režime. Tijekom ispitivanja, bolesnicima je dozvoljena primjena uobičajenih lijekova za KOPB, uz iznimku drugih inhalacijskih kortikosteroida, bronhodilatatora dugog djelovanja i sistemskih kortikosteroida dugog djelovanja. Status preživljenja nakon 3 godine određen je za sve bolesnike, neovisno o prekidu primjene ispitivanog lijeka. Primarni ishod bilo je smanjenje sveukupnog mortaliteta nakon tri godine za Seretide u usporedbi sa placebom.

	<b>Placebo</b> N = 1524	<b>Salmeterol</b> <b>50</b> N = 1521	<b>FP 500</b> N = 1534	<b>Seretide 50/500</b> N = 1533
Sveukupni mortalitet nakon 3 godine				
Broj smrti (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Omjer rizika vs Placebo (CI)	N/A	0,879 (0,73, 1,06)	1,060 (0,89, 1,27)	0,825 (0,68, 1,00)

	<b>Placebo N = 1524</b>	<b>Salmeterol 50 N = 1521</b>	<b>FP 500 N = 1534</b>	<b>Seretide 50/500 N = 1533</b>
p vrijednost		0,180	0,525	0,052 <sup>1</sup>
Omjer rizika Seretide 50/500 vs. komponente (CI) p vrijednost	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A
<sup>1</sup> . nesignifikantna p vrijednost nakon prilagodbe za 2 privremene analize usporedbe primarne djelotvornosti iz logaritamske analize stratificirane prema statusu pušenja.				

Postojao je trend prema poboljšanju preživljenja u ispitanika liječenih lijekom Seretide u usporedbi s placeboom kroz 3 godine, međutim nije postignuta razina statističke značajnosti  $p \leq 0,05$ .

Srednji broj umjerenih do teških egzacerbacija po godini bio je značajno smanjen pri primjeni lijeka Seretide u usporedbi s primjenom salmeterola, FP i placeba (srednja učestalost u skupini koja je liječena lijekom Seretide iznosila je 0,85 u usporedbi s 0,97 u skupini liječenoj salmeterolom, 0,93 u skupini liječenoj FP i 1,13 u skupini koja je primala placebo). To se prenosi na smanjenje učestalosti umjerenih do teških egzacerbacija za 25% (95% CI: 19% do 31%;  $p < 0,001$ ) u usporedbi s placeboom, 12% u usporedbi sa salmeterolom (95% CI: 5% do 19%,  $p = 0,002$ ) te 9% u usporedbi s FP (95% CI: 1% do 16%,  $p = 0,024$ ). Salmeterol i FP značajno su smanjili učestalost egzacerbacija u usporedbi s placeboom, redom za 15% (95% CI: 7% do 22%;  $p < 0,001$ ) odnosno 18% (95% CI: 11% do 24%;  $p < 0,001$ ).

Kvaliteta života povezana sa zdravljem, izmjerena prema upitniku SGRQ (od engl. *St George's Respiratory Questionnaire*) bila je poboljšana pri primjeni svih ispitivanih lijekova u usporedbi s placeboom. Prosječno poboljšanje kroz tri godine za lijek Seretide u usporedbi s placeboom iznosilo je -3,1 jedinica (95% CI: -4,1 do -2,1;  $p < 0,001$ ), u usporedbi sa salmeterolom -2,2 jedinice ( $p < 0,001$ ) te u usporedbi s FP -1,2 jedinice ( $p = 0,017$ ). Sniženje od 4 jedinice smatra se klinički relevantnim.

Procijenjena trogodišnja vjerojatnost razvoja pneumonije prijavljene kao nuspojave bila je 12,3% za placebo, 13,3% za salmeterol, 18,3% za FP i 19,6% za Seretide (omjer rizika za Seretide u odnosu na placebo: 1,64, 95% CI: 1,33 do 2,01,  $p < 0,001$ ). Nije bilo značajne razlike u vjerojatnosti prijeloma kostiju (5,1% za placebo, 5,1% za salmeterol, 5,4% za FP i 6,3% za Seretide; omjer rizika za Seretide u odnosu na placebo: 1,22, 95% CI: 0,87 do 1,72,  $p = 0,248$ ).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost flutikazonpropionata za svaki od dostupnih inhalatora procijenjena je u sklopu i između ispitivanja usporedbe farmakokinetičkih podataka pri inhalacijskoj i intravenskoj primjeni. U zdravih odraslih ispitanika apsolutna bioraspoloživost inhalacijskog flutikazonpropionata iznosi 10,9%. U bolesnika s astmom ili KOPB-om opažen je manji stupanj sistemske izloženosti inhalacijskom flutikazonpropionatu.

Sistemska apsorpcija odvija se uglavnom kroz pluća i u početku je brza, a kasnije se usporava. Moguće je da se ostatak inhalirane doze proguta, no to minimalno pridonosi sistemske izloženosti uslijed slabe topljivosti u vodi i predsistemskeg metabolizma, što rezultira oralnom raspoloživošću od manje od 1%. Bilježi se linearni porast sistemske izloženosti s povećanjem inhalirane doze.

## Distribucija

Flutikazonpropionat ima veliki volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (oko 300 l). Vežanje na proteine u plazmi je umjereno visoko (91%).

## Biotransformacija

Flutikazonpropionat se uklanja vrlo brzo iz sistemske cirkulacije. Glavni metabolički put uključuje razgradnju putem citokrom P450 enzima CYP3A4 u neaktivni metabolit karboksilnu kiselinu. Drugi neidentificirani metaboliti također su nađeni u fecesu.

## Eliminacija

Raspoloživost flutikazonpropionata karakterizirana je velikim klirensom (1150 ml/min) i poluvijekom od oko 8 sati.

Bubrežni klirens flutikazonpropionata je zanemariv. Manje od 5% doze izlučuje se urinom, uglavnom u obliku metabolita. Najveći dio doze izlučuje se fecesom u obliku metabolita i u nepromijenjenom obliku.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Toksikološka ispitivanja pokazala su samo one učinke karakteristične za potentne kortikosteroide i to samo pri dozama većim od terapijskih. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti i teratološkim ispitivanjima nisu ustanovljeni nikakvi novi učinci. Flutikazonpropionat nema mutagenog djelovanja *in vitro* ni *in vivo* te nije pokazao potencijalnu tumorigenost u glodavaca. U životinjskih modela nije izazivao iritaciju ni senzitivaciju.

Supkutane embriofetalne razvojne studije u miševa odnosno štakora, s dozama od 45 odnosno 100 mikrograma/kg (što odgovara otprilike 4 puta, odnosno 6 puta većoj dozi od najviše preporučene dnevne inhalacijske doze od 500 mikrograma dvaput dnevno u odraslih osoba, na temelju razina u plazmi miševa odnosno štakora od 486 odnosno 710 pg/ml) rezultirale su fetalnom razvojnom toksičnošću koja je karakteristična za potentne kortikosteroide, uključujući rascjep nepca i smanjen embriofetalni rast, pri dozama koje su uzrokovale toksičnost za majku. U štakora, razina lijeka pri kojoj nisu zabilježeni ovi štetni učinci povezana je s izloženošću približno tri puta većom od najviše kliničke izloženosti, na temelju razine u plazmi štakora od 310 pg/ml. U kunića, smanjenje težine fetusa i rascjep nepca pojavili su se pri, za majku toksičnim, supkutanim dozama od 4 mikrograma/kg (manje od 1,4 puta više od najveće preporučene inhalacijske doze od 500 mikrograma dvaput dnevno, na temelju razine u plazmi kunića od 149 pg/ml). Međutim, inhalacijski primijenjen flutikazonpropionat u štakora nije uzrokovao teratogenost pri, za majku toksičnim, dozama koje su bile povezane s izloženošću 13 puta većom od one koja se u ljudi postiže najvećom preporučenom dnevnom inhalacijskom dozom, na temelju razine u plazmi štakora od 1430 pg/ml.

Utvrđeno je da potisni plin bez freona, HFA134a norfluran, nema nikakve toksične učinke primijenjen u vrlo velikim koncentracijama para, daleko većima od onih kojima bi mogli biti izloženi bolesnici. Ispitivanje je provedeno na velikom broju životinjskih vrsta koje su svakodnevno tijekom dvije godine bile izložene norfluranu.

Korištenje HFA134a kao potisnog plina nije utjecalo na profil toksičnosti flutikazonpropionata, u usporedbi s korištenjem konvencionalnog potisnog plina koji sadrži freon.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Norfluran (HFA 134a)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Zaštititi od smrzavanja ili izravne sunčeve svjetlosti.

Kao i kod ostalih lijekova u stlačenim spremnicima, terapijski učinak ovog lijeka može biti smanjen kada je spremnik hladan. Ako se inhalator jako ohladi, izvadite metalni spremnik iz plastičnog kućišta i zagrijte ga između ruku nekoliko minuta prije primjene. Nikada ne koristite ništa drugo kako biste ga zagrijali. Vratite poklopac na nastavak za usta čvrstim pritiskom tako da napravi „klik”.

Spremnik sadrži stlačenu tekućinu. Ne izlagati temperaturama višima od 50°C. Ne bušiti spremnik.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Inhalator koji se sastoji od aluminijskog spremnika opremljenog odmjerenim ventilom, aktivatorom i poklopcem.

Veličine Pakiranja:

1 ili 2 spremnik. Svaki spremnik sadrži 120 odmjerenih doza.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Bolesnike je potrebno pažljivo uputiti **u pravilnu** primjenu inhalatora (vidjeti dio 4.2).

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Cipla Europe NV  
De Keyserlei 58-60,  
Box-19, 2018 Antwerp,  
Belgija

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Arquist 125 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija: HR-H-396395512

Arquist 250 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija: HR-H-620322804

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

14.07.2015./13.08.2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

27. 4. 2023.