

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Flixotide Inhaler 50 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija  
Flixotide Inhaler 125 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija  
Flixotide Inhaler 250 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Flixotide Inhaler 50: jedna odmjerena doza (potiskom preko ventila) sadrži 50 mikrograma flutikazonpropionata.  
Flixotide Inhaler 125: jedna odmjerena doza (potiskom preko ventila) sadrži 125 mikrograma flutikazonpropionata.  
Flixotide Inhaler 250: jedna odmjerena doza (potiskom preko ventila) sadrži 250 mikrograma flutikazonpropionata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Stlačeni inhalat, suspenzija.  
Bijela do gotovo bijela suspenzija u aluminijskom spremniku.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Flutikazonpropionat se koristi u profilaktičkom liječenju astme.

Odrasli: profilaktička primjena kod:

- Blage astme (PEF vrijednosti veće od 80% predviđene na početku s manje od 20% varijabilnosti): u bolesnika kojima je potrebno češće od povremenog liječenja astme bronhodilatatorima.

- Umjerene astme (PEF vrijednosti 60-80% predviđene na početku sa 20-30% varijabilnosti): u bolesnika kojima je potrebno redovito liječenje astme i u bolesnika u kojih je astma nestabilna ili se pogoršava unatoč profilaktičkoj terapiji ili liječenju samo bronhodilatatorima.

- Teške astme (PEF vrijednosti manje od 60% predviđene na početku s više od 30% varijabilnosti): u bolesnika s teškom kroničnom astmom i bolesnika u kojih odgovarajuća kontrola simptoma ovisi o sistemskim kortikosteroidima. Nakon uvođenja inhalacijskog flutikazonpropionata u mnogih od tih bolesnika može se značajno smanjiti ili potpuno ukloniti potreba za oralnim kortikosteroidima.

*Djeca:* svako dijete kojemu je potrebno profilaktičko liječenje, uključujući bolesnike u kojih bolest nije kontrolirana trenutno dostupnim profilaktičkim lijekovima.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

**Odrasli i djeca starija od 16 godina:** 100 do 1000 mikrograma flutikazonpropionata dvaput na dan.

Doziranje je potrebno individualno prilagoditi svakom bolesniku.

Bolesnicima treba dati početnu dozu inhalacijskog flutikazonpropionata koja odgovara težini njihove bolesti.

Blaga astma:	100 do 250 mikrograma dvaput na dan
Umjerena astma:	250 do 500 mikrograma dvaput na dan
Teška astma:	500 do 1000 mikrograma dvaput na dan

Nakon početne doze, potrebno je dozu individualno prilagoditi najnižoj razini koja osigurava optimalnu kontrolu bolesti.

**Djeca starija od 4 godine:** 50 do 200 mikrograma dvaput na dan.

Napomena: samo je Flixotide Inhaler 50 mikrograma po potisku prikladan za ovakvo doziranje.

U mnoge se djece astma dobro kontrolira režimom doziranja od 50 do 100 mikrograma dvaput na dan.

U bolesnika u kojih astma nije dovoljno dobro kontrolirana, dodatna korist može se postići povećanjem doze na 200 mikrograma dvaput na dan. **Najveća odobrena doza u djece iznosi 200 mikrograma dvaput na dan.**

Početnu dozu potrebno je prilagoditi težini bolesti.

Dozu je potrebno titrirati na najmanju dozu kojom se može održati učinkovita kontrola astme.

### *Posebne skupine bolesnika*

Nema potrebe za prilagođavanjem doze u starijih bolesnika, kao ni u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega.

### Način primjene

Flixotide Inhaler primjenjuje se samo inhaliranjem kroz usta.

Bolesnici koji imaju teškoće u usklađivanju istovremenog udisanja kroz usta i pritiskanja vrha inhalatora kako bi oslobodili dozu lijeka, mogu uz Flixotide Inhaler primjenjivati komoru za udisanje Volumatic.

Bolesnike treba upoznati s profilaktičkim učinkom liječenja inhalacijskim flutikazonpropionatom te ukazati na potrebu redovita uzimanja lijeka čak i onda kada nema simptoma.

Terapijski učinak lijeka nastupa unutar 4 do 7 dana. Može se primijetiti djelovanje i nakon 24 sata u bolesnika koji nisu prethodno primali inhalacijske steroide.

Ako bolesnici primijete da je učinak kratkodjelujućeg bronhodilatatora slabiji i da za ublažavanje simptoma astme trebaju više inhalacija nego obično, moraju zatražiti liječničku pomoć.

### 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 se odvijati prema stupnjevitom programu, a odgovor bolesnika treba nadzirati klinički i testovima plućne funkcije.

Treba provjeriti da li bolesnik ispravno koristi inhalator, odnosno da je potisak s gornje strane inhalatora (da bi se oslobodio flutikazonpropionat) sinkroniziran s udisajem kako bi se osigurala isporuka optimalne količine lijeka u pluća. Tijekom inhalacije, bolesnik bi morao sjediti ili stajati uspravno. Inhalator se mora koristiti u vertikalnom položaju.

Iznenadno i progresivno pogoršanje astme može biti opasno po život pa treba razmotriti mogućnost povećanja doze kortikosteroida.

Flixotide Inhaler nije namijenjen za ublažavanje akutnih simptoma astme već za redovito i dugotrajno liječenje. Bolesnicima će za ublažavanje akutnih simptoma astme trebati inhalacijski bronhodilatator brzog i kratkog djelovanja (poput salbutamola).

Teška astma zahtijeva redovitu liječničku procjenu, uključujući testove plućne funkcije, jer u bolesnika postoji rizik od iznenadnih napadaja pa čak i smrti. Povećana primjena kratkodjelujućih inhalacijskih beta-2-agonista za ublažavanje simptoma ukazuje na pogoršanje kontrole astme. Ako bolesnici primijete da je učinak liječenja kratkodjelujućim bronhodilatatorima slabiji ili da za ublažavanje simptoma trebaju više inhalacija nego obično, moraju zatražiti liječničku pomoć. U tim okolnostima treba ponovno procijeniti bolesnikovo stanje i razmotriti potrebu za pojačanjem protuupalne terapije (npr. veće doze inhalacijskih kortikosteroida ili ciklus liječenja oralnim kortikosteroidima).

Vrlo je rijetko prijavljen porast razina glukoze u krvi, neovisno o tome ima li bolesnik šećernu bolest ili ne (vidjeti dio 4.8). Osobito je važno to uzeti u obzir prilikom propisivanja ovog lijeka bolesnicima koji boluju od šećerne bolesti.

Kao i kod drugih inhalacijskih lijekova, moguća je pojava paradoksalnog brohospazma sa trenutnim pogoršanjem piskanja pri disanju. Treba odmah prekinuti primjenu lijeka Flixotide Inhaler, ocijeniti stanje bolesnika i po potrebi uvesti neki drugi lijek.

Mogu se pojaviti sistemski učinci inhalacijskih kortikosteroida, osobito kod dugotrajnog liječenja visokim dozama. Vjerojatnost njihove pojave mnogo je manja nego kod primjene oralnih kortikosteroida (vidjeti dio 4.9). Mogući sistemski učinci obuhvaćaju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, i mnogo rjeđe niz psiholoških učinaka ili učinaka na ponašanje, koji uključuju psihomotoričku hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (osobito u djece). Stoga je važno da se doza inhalacijskih kortikosteroida redovito kontrolira i smanji na najmanju dozu kojom se može održati učinkovita kontrola astme (vidjeti dio 4.8).

Produljeno liječenje visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida može uzrokovati supresiju nadbubrežne žlijezde i akutnu adrenalnu krizu. U djece mlađe od 16 godina koja uzimaju više doze flutikazonpropionata od dopuštenih (obično  $\geq 1000$  mikrograma/dan) može postojati osobito visok rizik. Okolnosti koje bi mogle izazvati akutnu adrenalnu krizu uključuju traumu, kirurški zahvat, infekciju ili bilo kakvo naglo smanjenje doze. Simptomi su obično nejasni, a mogu obuhvaćati anoreksiju, bolove u abdomenu, gubitak tjelesne težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, smanjenu razinu svijesti, hipoglikemiju i napadaje.

Preporučuje se redovito praćenje visine djece koja su na dugotrajnoj terapiji inhalacijskim kortikosteroidima. Ako je rast usporen, treba ponovno razmotriti liječenje, s ciljem smanjivanja doze inhalacijskih kortikosteroida na najmanju dozu kojom se može održati učinkovita kontrola astme, ako je to moguće. Osim toga, treba razmotriti upućivanje bolesnika specijalistu za respiratorne bolesti u djece.

Neke osobe mogu biti podložnije učincima inhalacijskih kortikosteroida od većine bolesnika.

Preporučuje se visoke doze (veće od 1000 mikrograma na dan) primjenjivati kroz komoru za udisanje (engl. *spacer*) kako bi se smanjile nuspojave u usnoj šupljini i grlu.

Međutim, na taj se način može povećati isporuka lijeka u pluća. Budući da se sistemska apsorpcija velikim dijelom odvija kroz pluća, moguće je povećanje rizika od sistemskih nuspojava. Možda će biti potrebna niža doza (vidjeti dio 4.2).

Ponekad prijelaz sa sistemskog liječenja steroidima na inhalacijsku terapiju otkrije alergije poput alergijskog rinitisa ili ekcema, koje su prethodno bile kontrolirane sistemskim lijekom. Te alergije treba simptomatski liječiti antihistaminicima i/ili topičkim pripravcima, uključujući topičke steroide.

U hitnim slučajevima (medicinskim ili kirurškim) i drugim situacijama za koje se očekuje da bi mogle uzrokovati stres uvijek treba uzeti u obzir moguću rezidualnu narušenu funkciju nadbubrežne žlijezde te razmotriti uvođenje odgovarajućeg liječenja kortikosteroidima (vidjeti dio 4.9).

Liječenje lijekom Flixotide Inhaler ne smije se naglo prekinuti.

Kao i kod svih inhalacijskih kortikosteroida, potreban je poseban oprez u bolesnika s aktivnom ili latentnom tuberkulozom pluća.

U bolesnika koji su liječeni sistemskim steroidima tijekom duljih razdoblja ili u velikim dozama, moguća je supresija kore nadbubrežne žlijezde. U tih bolesnika treba redovito nadzirati funkciju kore nadbubrežne žlijezde i oprezno smanjivati dozu sistemskih steroida.

Postupan prekid liječenja sistemskim steroidima počinje nakon približno tjedan dana. Smanjenja doze moraju odgovarati razini sistemskih steroida potrebnoj za održavanje i moraju se provoditi u razmacima od najmanje tjedan dana. Za doze održavanja prednizolona (ili ekvivalenta) od 10 mg na dan ili manje, smanjenja doze ne smiju biti veća od 1 mg na dan u razmacima od najmanje tjedan dana. Za doze održavanja prednizolona veće od 10 mg na dan, možda će biti primjereno oprezno smanjivati dozu za više od 1 mg na dan u razmacima od tjedan dana.

Neki se bolesnici tijekom faze ukidanja lijeka osjećaju loše na neodređen način, unatoč održavanju ili čak poboljšanju funkcije dišnog sustava. Treba ih potaknuti da ustraju s primjenom inhalacijskog flutikazonpropionata i postupnim ukidanjem sistemskih steroida, osim ako ne postoje objektivni pokazatelji zatajivanja nadbubrežne žlijezde.

Bolesnici koji su prestali primjenjivati oralne steroide i u kojih je funkcija kore nadbubrežne žlijezde i dalje oslabljena, moraju sa sobom nositi karticu s upozorenjima koja ukazuje na to da su im potrebne dodatne doze sistemskih steroida tijekom razdoblja stresa, npr. pogoršanja napadaja astme, infekcija prsnog koša, značajne interkurentne bolesti, kirurškog zahvata, traume itd.

Tijekom uporabe prijavljene su klinički značajne interakcije u bolesnika koji su uzimali flutikazonpropionat i ritonavir, koje su uzrokovale sistemske učinke kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i adrenalnu supresiju. Stoga treba izbjegavati njihovu istodobnu

primjenu, osim ako mogući korisni učinci za bolesnika ne nadmašuju rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida. Također postoji povećan rizik od sistemskih nuspojava kod istodobne primjene flutikazonpropionata s drugim potentnim inhibitorima CYP3A (vidjeti dio 4.5).

#### *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 su okolnostima nakon inhalacije lijeka koncentracije flutikazonpropionata u plazmi niske i to zbog ekstenzivnog metabolizma prvog prolaza i visokog sistemskog klirensa u crijevima i jetri u kojem posreduje izoenzim 3A4 citokroma P450. Stoga klinički značajne interakcije među lijekovima posredovane flutikazonpropionatom nisu vjerojatne.

Ispitivanje interakcije u kojem je flutikazon primijenjen intranazalno u zdravih ispitanika, pokazalo je da ritonavir (visoko potentan inhibitor CYP 3A4) u dozi od 100 mg dvaput na dan može povećati koncentracije flutikazonpropionata u plazmi nekoliko stotina puta i tako dovesti do značajnog smanjenja koncentracija serumskog kortizola. Nema podataka o toj interakciji kod inhalacijske primjene flutikazonpropionata, ali očekuje se značajno povećanje razina flutikazonpropionata u plazmi. Prijavljeni su slučajevi Cushingova sindroma i supresije nadbubrežne žlijezde. Treba izbjegavati istodobnu primjenu flutikazonpropionata i ritonavira, osim u slučajevima kada potencijalna korist za bolesnika nadilazi povećan rizik od sistemskih nuspojava glukokortikoida.

U malom ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika primjena ketokonazola, manje potentnog inhibitora CYP3A od ritonavira, povećala je izloženost flutikazonpropionatu za 150% nakon samo jedne inhalacije. To je dovelo do većeg smanjenja koncentracije kortizola u plazmi nego kada je flutikazonpropionat primjenjivan samostalno. Očekuje se da će i istodobno liječenje drugim potentnim inhibitorima CYP3A, poput itraconazola, povećati sistemsku izloženost flutikazonpropionatu i rizik od sistemskih nuspojava. Preporučuje se oprez, a dugotrajno liječenje takvim lijekovima treba izbjegavati, ako je moguće.

Očekuje se da će istodobna primjena inhibitora CYP3A, uključujući lijekove koji sadrže kobicistat, povećati rizik od sistemskih nuspojava. Drugi inhibitori citokroma P450 3A4 dovode do zanemarivog (eritromicin) ili vrlo malog (ketokonazol) povećanja sistemske izloženosti flutikazonpropionatu bez značajnih smanjenja koncentracija serumskog kortizola. 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.

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

#### 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.

Rezultati retrospektivnog epidemiološkog ispitivanja nisu pronašli povećani rizik velikih kongenitalnih malformacija (*od engl. major congenital malformations MCM*) nakon izlaganja flutikazonpropionatu u usporedbi s ostalim inhalacijskim kortikosteroidima tijekom prvog

tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 5.1. *Lijekovi koji sadrže flutikazonpropionat za liječenje astme tijekom trudnoće*).

Ispitivanja reprodukcije na pokusnim životinjama s dozama značajno višim od terapijskih pokazuju promjene karakteristične za sistemsku izloženost glukokortikoidima. Testovi genotoksičnosti nisu pokazali nikakav mutageni potencijal.

#### Dojenje

Nije ispitivano izlučuje li se flutikazonpropionat u majčino mlijeko. Supkutana primjena flutikazonpropionata u laboratorijskih ženki štakora u laktaciji dovela je do mjerljivih razina lijeka u plazmi te su pronađeni dokazi prisutnosti flutikazonpropionata u mlijeku. Međutim, u ljudi se nakon inhalacijske primjene preporučenih doza očekuju niske razine lijeka u plazmi. Primjena flutikazonpropionata u dojilja, smije se razmotriti samo ako je očekivana korist za majku veća od bilo kojeg mogućeg rizika za dijete.

#### Plodnost

Nema podataka o utjecaju na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ukazuju da flutikazonpropionat ne utječe na mušku ili žensku plodnost.

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

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

### **4.8 Nuspojave**

Nuspojave u nastavku navedene su prema organskim sustavima i učestalosti. Učestalost se definira 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  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), uključujući izolirane prijave, i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Vrlo česti, česti i manje česti događaji u načelu su utvrđeni na temelju podataka iz kliničkih studija, dok su rijetki i vrlo rijetki slučajevi utvrđeni na temelju spontanijih prijava.

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	kandidijaza usne šupljine i grla	vrlo često
	pneumonija (u bolesnika s KOPB-om)	često
	ezofagealna kandidijaza	rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti koje su se manifestirale u sljedećim oblicima:	
	kožne reakcije preosjetljivosti	manje često
	angioedem (uglavnom edem lica te edem usta i ždrijela)	vrlo rijetko
	respiratorni simptomi (dispneja i/ili bronhospazam)	vrlo rijetko
	anafilaktičke reakcije	vrlo rijetko
Poremećaji oka	zamućen vid (vidjeti dio 4.4)	nepoznato

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Endokrini poremećaji	Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, supresija nadbubrežne žlijezde, zastoj u rastu djece i adolescenata, smanjena mineralna gustoća kostiju, katarakta, glaukom	vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperglikemija (vidjeti dio 4.4)	vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	dispepsija	vrlo rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgiya	vrlo rijetko
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost, poremećaji spavanja, promjene u ponašanju, uključujući hiperaktivnost i razdražljivost (prvenstveno u djece)	vrlo rijetko
	depresija, agresivnost (prvenstveno u djece)	nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	promuklost/disfonija	često
	paradoksalni bronhospazam	vrlo rijetko
	epistaksa	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	kontuzije	često

U nekih se bolesnika javlja promuklost i kandidijaza usne šupljine i grla. Tim bolesnicima može pomoći ispiranje usta vodom neposredno nakon uporabe lijeka Flixotide Inhaler. Simptomatska kandidijaza može se liječiti lokalnim antifungicima, a da se pritom ne prekida primjena flutikazonpropionata.

Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, supresiju nadbubrežne žlijezde, zastoj u rastu, smanjenu mineralnu gustoću kostiju, kataraktu, glaukom (vidjeti dio 4.4).

Kao i kod drugih inhalacijskih lijekova, moguća je pojava paradoksalnog bronhospazma (vidjeti dio 4.4). Treba ga odmah liječiti brzdjelujućim inhalacijskih bronhodilatatorom. Treba odmah prekinuti primjenu lijeka Flixotide Inhaler, ocijeniti bolesnikovo stanje i po potrebi uvesti neki drugi lijek.

Primijećena je povećana učestalost prijavljivanja pneumonije u ispitivanjima u kojima su bolesnici s KOPB-om primali Flixotide u dozi od 500 mikrograma. Liječnici moraju budno paziti na mogući razvoj pneumonije u bolesnika s KOPB-om jer se kliničke značajke pneumonije i egzacerbacija te bolesti često preklapaju.

#### 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 radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#).

## 4.9. Predoziranje

### Simptomi predoziranja

*Akutno:* Inhaliranje lijeka u dozama višim od preporučenih može dovesti do privremene supresije funkcije nadbubrežne žlijezde, ali ona ne zahtijeva poduzimanje hitnih mjera liječenja. U tih bolesnika treba nastaviti inhalacijsku primjenu flutikazonpropionata u dozi dostatnoj za kontrolu astme; funkcija nadbubrežne žlijezde oporavlja se nakon nekoliko dana, što se može potvrditi mjerenjem razine kortizola u plazmi.

*Kronično:* Dugotrajno liječenje dozama višim od preporučenih može uzrokovati značajnu supresiju kore nadbubrežne žlijezde. Vrlo rijetko je prijavljena akutna adrenalna kriza, uglavnom u djece izložene dozama većim od preporučenih (1000 mikrograma/dan i više) tijekom duljih razdoblja (nekoliko mjeseci ili godina); primijećene značajke uključivale su hipoglikemiju povezanu sa smanjenom razinom svijesti i/ili konvulzijama. Okolnosti koje bi mogle potaknuti akutnu adrenalnu krizu uključuju izloženost traumi, kirurški zahvat, infekciju ili bilo kakvo naglo smanjenje doze.

### Liječenje

Bolesnike, koji su primali više doze od preporučenih, potrebno je pažljivo pratiti, a dozu postupno smanjivati.

Treba nastaviti liječenje inhalacijskim flutikazonpropionatom u dozi dostatnoj za kontrolu astme.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Inhalacijski lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih putova, glukokortikoidi, ATK oznaka: R03BA05.

### Mehanizam djelovanja

Flutikazonpropionat primijenjen inhalacijom u preporučenim dozama ima snažno glukokortikoidno protuupalno djelovanje u plućima što rezultira manjim brojem simptoma i egzacerbacijom astme.

*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 15840 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).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost inhalacijskog flutikazonpropionata u zdravih pojedinaca kreće se od 7,8-10,9% nominalne doze, ovisno u upotrijebljenom pomagalu za inhalaciju. U bolesnika koji boluju od astme ili KOPB-a uočen je manji stupanj sistemske izloženosti inhaliranim flutikazonpropionatu.

Sistemska apsorpcija odvija se uglavnom kroz pluća i u početku je brza, a kasnije produljena. Ostatak inhalirane doze možda će se progutati.

Apsolutna bioraspoloživost nakon peroralne primjene je zanemariva (< 1%) zbog kombinacije nepotpune apsorpcije iz probavnog sustava i opsežnog metabolizma prvog prolaza. Bilježi se linearni porast u sistemskoj izloženosti s povećanjem inhalacijske doze.

### Distribucija

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

### Biotransformacija

Flutikazonpropionat se eliminira vrlo brzo, uglavnom biotransformacijom putem enzima CYP3A4 citokroma P450 u neaktivni metabolit karboksilnu kiselinu. Potreban je oprez prilikom istodobne primjene poznatih inhibitora enzima CYP3A4 jer postoji mogućnost povećane sistemske izloženosti flutikazonpropionatu.

### Eliminacija

Raspoloživost flutikazonpropionata obilježava visoki klirens (1150 ml/min) i poluvrijeme eliminacije od oko 8 sati. Klirens iz bubrega je zanemariv (< 0,2%) a manje od 5% izlučuje se u obliku metabolita.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološka ispitivanja ukazala su samo na učinke klase karakteristične za potentne kortikosteroide i to samo pri dozama znatno višima od preporučenih za terapijsku primjenu. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu otkriveni nikakvi novi učinci. Flutikazonpropionat nema mutagenog djelovanja *in vitro* ni *in vivo*, a nije pokazao ni tumorogeni potencijal u glodavaca. U životinjskih modela nije izazivao ni iritaciju ni senzitivaciju.

Potisni plin bez freona, norfluran, nije pokazao nikakve toksične učinke primijenjen u vrlo visokim koncentracijama na velikom broju životinjskih vrsta svakodnevno u razdoblju od dvije godine. Te su koncentracije daleko veće od onih koje će udisati bolesnici.

## 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. Zaštititi od izravne sunčeve svjetlosti. Ne zamrzavati.

Metalni spremnik je pod tlakom. Ne smije se bušiti, lomiti ili spaljivati čak ni kada je prazan. Terapijsko djelovanje lijeka može biti smanjeno ako je bočica hladna. Nakon primjene poklopac nastavka za usta treba čvrstim pritiskom vratiti na mjesto.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Flixotide Inhaler sadrži suspenziju flutikazonpropionata i potisni plin bez freona, norfluran. Suspenzija se nalazi u aluminijskom spremniku zatvorenom pomoću odmjernog ventila. Flixotide Inhaler 50 mikrograma/dozi: Aluminijski spremnik s plastičnim nastavkom za usta koji sadrži 120 doza lijeka.

Flixotide Inhaler 125 mikrograma/dozi i Flixotide Inhaler 250 mikrograma/dozi: Aluminijski spremnik s plastičnim nastavkom za usta koji sadrži 60 doza lijeka.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

### Provjerite svoj inhalator

Prije prve uporabe, ili ako inhalator niste koristili dulje od tjedan dana, skinite poklopac s nastavka za usta nježnim pritiskom na stranice poklopca, dobro protresite inhalator i štrcnite dva puta u zrak kako biste se uvjerali da je ispravan.

### Upotreba inhalatora:

1. Skinite poklopac nježnim pritiskom na obje strane.
2. Provjerite iznutra i izvana da li su inhalator i nastavak za usta čisti i da ne nema stranih predmeta.
3. Dobro protresite inhalator da budete sigurni da nema stranih predmeta te da je sadržaj suspenzije u spremniku ravnomjerno izmiješan.
4. Držite inhalator uspravno između palca i prstiju, postavljajući palac na dno ispod nastavka za usta.
5. Izdahnite sve do granice neugode. Zatim stavite nastavak za usta u usta, između zuba, i zatvorite usnice oko nastavka, ali ga nikako nemojte zagristi.
6. Udahnite kroz usta. Trenutak nakon što počnete udisati kroz usta, pritisnite gornji dio inhalatora kako biste ispustili dozu. Istovremeno udišite jednolično i duboko.
7. Zadržavajući dah, izvadite inhalator iz usta i maknite prst s vrha inhalatora. Zadržite dah sve do granice neugode.
8. Ako trebate inhalirati još jednom, držite inhalator u uspravnom položaju i pričekajte oko pola minute, a zatim ponovite radnje od 3. do 7.
9. Nakon toga, isperite usta vodom i ispljunite.
10. Nakon primjene vratite poklopac na nastavak za usta kako biste ga zaštitili od prašine. Vratite poklopac čvrsto ga stišćući do škljocaja koji znači pravilno pozicioniranje poklopca.

Ne žurite prilikom izvođenja radnji 5, 6 i 7. Važno je da počnete udisati što je moguće sporije trenutak prije nego aktivirate inhalator. Prvih nekoliko puta vježbajte pred zrcalom. Ako uočite maglicu kako izlazi iz gornjeg dijela inhalatora ili iz usta, počnite iznova od točke 2. Ako Vam je liječnik dao drukčije upute za uporabu inhalatora, pažljivo ih slijedite. Imate li kakvih teškoća, posavjetujte se sa svojim liječnikom.

### **Djeca**

Maloj djeci možda će biti potrebna pomoć odrasle osobe koja će aktivirati inhalator. Recite djetetu da izdahne i aktivirajte inhalator čim počne udisati. Zajedno uvježbavajte tehniku. Starija djeca i slabije odrasle osobe trebaju držati inhalator s obje ruke. Stavite oba kažiprsta na vrh inhalatora, a oba palca na dno ispod nastavka za usta.

### **Čišćenje**

Inhalator trebate čistiti barem jedanput tjedno.

1. Skinite poklopac s nastavka za usta.
2. Nemojte izvlačiti metalni cilindar iz plastičnog kućišta.
3. Obrišite unutarnju i vanjsku stranu nastavka za usta i plastičnog kućišta sa suhom maramicom ili krpicom.
4. Vratite poklopac nastavka za usta na mjesto.

### **Metalni spremnik ne stavljajte u vodu.**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited,  
12 Riverwalk,  
Citywest Business Campus,  
Dublin 24,  
Irska

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

Flixotide Inhaler 50 mikrograma/dozi: HR-H-226045614  
Flixotide Inhaler 125 mikrograma/dozi: HR-H-145522875  
Flixotide Inhaler 250 mikrograma/dozi: HR-H-977557368

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

Datum prvog odobrenja: 27.06.1994.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 23.07.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

20.08.2021.