

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Flixotide[®], 125 mikrograma/doza, suspenzija za inhalaciju pod pritiskom
Flixotide[®], 250 mikrograma/doza, suspenzija za inhalaciju pod pritiskom

INN: flutikazon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Flixotide, 125 mikrograma/doza, suspenzija za inhalaciju pod pritiskom

Lek Flixotide je suspenzija za inhalaciju pod pritiskom, koja po aktiviranju oslobađa 125 mikrograma flutikazonpropionata po jednoj dozi.

Flixotide, 250 mikrograma/doza, suspenzija za inhalaciju pod pritiskom

Lek Flixotide je suspenzija za inhalaciju pod pritiskom, koja po aktiviranju oslobađa 250 mikrograma flutikazonpropionata po jednoj dozi.

Za listu pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za inhalaciju pod pritiskom.

Suspenzija je bele do skoro bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Flutikazonpropionat primenjen inhalacionim putem koristi se u profilaksi astme.

Odrasli:

Profilaktička primena kod:

- Blage astme: pacijenti kojima je na regularnoj dnevnoj bazi potrebna intermitentna simptomatska bronhodilatatorna terapija.
- Umerene astme: pacijenti sa nestabilnom ili astmom koja se pogoršava, uprkos primeni profilaktičke terapije, ili primeni samo bronhodilatatora.
- Teške astme: pacijenti sa teškim oblikom hronične astme i oni kod kojih odgovarajuća kontrola simptoma zavisi od primene sistemskih kortikosteroida. Po uvođenju inhalacionog flutikazonpropionata, mnogi od ovih pacijenata mogu značajno da smanje ili eliminišu potrebu za oralnim kortikosteroidima.

Deca:

Deca starija od 16 godina kod kojih je neophodna primena profilaktičke terapije, uključujući pacijente kod kojih primena trenutno dostupne profilaktičke terapije ne obezbeđuje odgovarajuću kontrolu.

Potrebno je napomenuti da se za dozu od 50 mikrograma može koristiti samo inhalator koji je namenjen za primenu ove doze.

4.2. Doziranje i način primene

Pacijente treba upoznati sa profilaktičkom prirodom terapije inhalacionim flutikazonpropionatom i da terapiju treba redovno primenjivati, čak i u odsustvu simptoma.

Ukoliko pacijenti smatraju da primena kratkododelujućih bronhodilatatora postaje sve manje efikasna ili ukoliko im je neophodan veći broj inhalacija nego što je uobičajeno, potrebno je da potraže savet lekara.

Lek Flixotide se primenjuje isključivo putem oralne inhalacije. Lek Flixotide se može primenjivati pomoću Volumatic komore za inhalaciju, kod pacijenata koji teško sinhronizuju primenu inhalatora sa udisajem.

Početak terapijskog dejstva nastaje tokom 4 do 7 dana.

Odrasli i deca starija od 16 godina: 100 do 1000 mikrograma dva puta dnevno, obično kao dve inhalacije dva puta dnevno.

Lekari koji propisuju lek treba da imaju u vidu da dejstvo flutikazonpropionata odgovara dejstvu drugih inhalacionih steroida u približno polovini svoje dnevne doze, izražene u mikrogramima. Na primer, doza od 100 mikrograma flutikazonpropionata je približno ekvivalentna dozi od 200 mikrograma beklometazondipropionata (koji sadrži hlorfluorugljovodonike, CFC) ili budesonida.

S obzirom na postojanje rizika od pojave sistemskih dejstava, doze veće od 500 mikrograma, primenjene dva puta dnevno, treba propisivati samo kod odraslih pacijenata sa teškim oblikom astme, gde se očekuje dodatna klinička korist u vidu poboljšanja respiratorne funkcije i/ili kontrole simptoma, ili redukcije oralne kortikosteroidne terapije (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Početnu inhalacionu dozu flutikazonpropionata je potrebno odrediti u skladu sa težinom njihovog oboljenja.

Doza se može povećavati sve dok se ne postigne odgovarajuća kontrola simptoma, ili se može smanjiti do minimalne efektivne doze, u skladu sa individualnim odgovorom pacijenta.

Uobičajene početne doze kod odraslih pacijenata:

Za pacijente sa blagim oblikom astme, uobičajena početna doza je 100 mikrograma, primenjena dva puta dnevno. Kod umereno teških i teških oblika astme, može biti potrebna primena početne doze od 250 do 500 mikrograma, dva puta dnevno. U slučaju kada se očekuje dodatna klinička korist, moguća je primena doze do 1000 mikrograma, dva puta dnevno. Početak primene ovakvih doza treba da bude propisan isključivo od strane lekara specijaliste u oblasti lečenja astme (pulmolog).

Maksimalna dozvoljena doza koja se primenjuje kod dece iznosi 200 mikrograma, dva puta dnevno.

Potrebno je da se primena doza većih od 1000 mikrograma (500 mikrograma, dva puta dnevno) odvija pomoću komore za inhalaciju kako bi se redukovala pojava neželjenih dejstava u ustima i grlu (videti odeljak 4.4).

Dozu je potrebno postepeno smanjiti do najmanje doze kojom se postiže efektivna kontrola astme.

Posebne grupe pacijenata:

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata ili kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Terapija astme obično se sprovodi postupno i treba redovno pratiti odgovor pacijenta klinički i testovima za ispitivanje funkcije pluća.

Kako bi se osiguralo da optimalna količina inhaliranog leka dospe u pluća, pacijente treba obučiti da pravilno koriste inhalator i redovno kontrolisati tehniku inhaliranja. Preporučuje se da se tokom inhalacije pacijent nalazi u sedećem ili stojećem položaju. U toku primene leka predviđeno je da inhalator bude u vertikalnom položaju.

Iznenadno i progresivno pogoršanje kontrole astme je potencijalno opasno po život, pa je neophodno razmotriti mogućnost povećanja doze kortikosteroida u terapiji. Kod pacijenata koji su pod rizikom, potrebno je uvesti monitoring dnevnog najvećeg protoka.

Lek Flixotide ne treba primenjivati u terapiji akutnih simptoma astme, kod kojih je potrebna primena kratkododelujućeg bronhodilatatora brzog nastupa delovanja. Pacijente treba savetovati da uvek imaju pri ruci lek koji koriste za ublažavanje akutnog napada astme.

Teška astma zahteva redovne medicinske kontrole, uključujući ispitivanje funkcije pluća, s obzirom na to da se pacijenti nalaze pod povećanim rizikom od pojave teških napada, pa čak i smrtnog ishoda. Učestalija primena kratkododelujućih inhalacionih beta-2 agonista u cilju ublažavanja simptoma ukazuje na slabljenje kontrole astme. Ukoliko pacijenti ustanove da je primena kratkododelujućih bronhodilatatora u cilju ublažavanja simptoma postala manje delotvorna, ili da im je potrebno više inhalacija nego obično, neophodno je potražiti medicinski savet. U navedenoj situaciji neophodno je ponovo ispitati stanje pacijenta i razmotriti potrebu za povećanjem doze antiinflamatorne terapije (npr. veće doze kortikosteroida za inhalacionu primenu, ili lečenje oralnim kortikosteroidima). Teška pogoršanja astme je neophodno lečiti na uobičajen način.

Postoje veoma retki izveštaji o povećanju koncentracije glukoze u krvi kod pacijenata sa ili bez dijabetes melitusom u anamnezi (videti odeljak 4.8). Navedeni podatak je potrebno imati u vidu posebno ukoliko se lek propisuje pacijentima sa dijabetes melitusom u anamnezi.

Kao i pri primeni drugih lekova inhalacionim putem i pri primeni leka Flixotide može doći do pojave paradoksalnog bronhospazma sa pogoršanjem zviždanja u grudima i kratkim dahom odmah nakon primene inhalacione doze. Primenu leka Flixotide treba odmah prekinuti, proceniti stanje pacijenta i, ukoliko je potrebno, primeniti drugu terapiju.

Sistemska dejstva mogu se javiti prilikom primene bilo kog kortikosteroida za inhalacionu primenu, posebno prilikom primene velikih doza propisanih tokom dužeg vremenskog perioda. Verovatnoća za pojavu navedenih dejstava mnogo je manja nego pri primeni oralnih kortikosteroida. Moguća sistemska dejstva uključuju Kušingov sindrom, kušingoidne karakteristike, supresiju nadbubrežne žlezde, zastoj rasta kod dece i adolescenata, smanjenje mineralne gustine kostiju i znatno ređe – različite psihološka ili bihevioralna dejstva, uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje sna, anksioznost, depresiju ili agresiju, posebno kod dece. Zato je važna redovna procena stanja pacijenta i smanjenje doze kortikosteroida za inhalacionu primenu na najmanju dozu kojom se postiže efektivno održavanje kontrole simptoma astme.

Dugoročna primena velikih doza kortikosteroida za inhalacionu primenu može imati za posledicu supresiju nadbubrežne žlezde i akutnu adrenalnu krizu. Deca mlađa od 16 godine života koja koriste veće doze flutikazona od dozvoljenih (obično ≥ 1000 mikrograma/dan) mogu su nalaziti pod posebnim rizikom. Okolnosti koje potencijalno mogu dovesti do akutne adrenalne krize uključuju traumatu, hiruršku intervenciju, infekciju ili bilo kakvo naglo smanjenje doze leka. Simptomi koji se javljaju su obično nejasni i mogu uključiti anoreksiju, bol u abdomenu, gubitak telesne mase, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, smanjenje stepena svesti, hipoglikemiju i epileptične napade. Tokom perioda stresa ili hirurške intervencije potrebno je razmotriti potrebu za dodatnom terapijskom pokrivenošću sistemskim kortikosteroidima.

Preporučuju se redovna praćenje rasta dece koja primaju kortikosteroide za inhalacionu primenu tokom dužeg vremenskog perioda. Ukoliko je rast usporen, treba preispitati terapiju u cilju smanjenja doza kortikosteroida za inhalacionu primenu, ukoliko je to moguće, na najmanju dozu kojom se postiže efektivna kontrola astme. Dodatno, treba razmotriti upućivanje pacijenta dečijem pulmologu.

Pojedini pacijenti mogu biti osetljiviji na dejstvo kortikosteroida za inhalacionu primenu, u odnosu na većinu pacijenata.

Preporučuje se da se velike doze leka, preko 1000 mikrograma dnevno, primenjuju putem komore za inhalaciju kako bi se umanjio rizik od pojave neželjenih dejstava u ustima i grlu. Međutim, kako se sistemska resorpcija leka uglavnom odvija preko pluća, primena komore za inhalaciju zajedno sa dozatorom može povećati oslobađanje leka u plućima. Potrebno je naglasiti da navedena pojava može potencijalno dovesti do povećanja rizika od pojave sistemskih neželjenih dejstava. Može biti potrebna primena manje doze (videti odeljak 4.2).

Može se očekivati da terapijska korist od primene flutikazonpropionata inhalacionim putem smanji potrebu za primenu steroida oralnim putem. Međutim, pacijenti lečeni oralnim steroidima ostaju pod rizikom od oštećenja rezerve nadbubrežne žlezde tokom dužeg vremenskog perioda nakon prelaska na terapiju flutikazonpropionatom inhalacionim putem. Mogućnost pojave neželjenih dejstava može postojati određeno vreme. Pre elektivnog postupka potrebno je zatražiti savet lekara specijaliste kako bi se odredio stepen oštećenja funkcije nadbubrežne žlezde pre primene izabranih medicinskih procedura. Uvek je potrebno uzeti u obzir mogućnost nastanka odloženog odgovora nadbubrežne žlezde u hitnim (medicinskim ili hirurškim) stanjima i specifičnim situacijama koje mogu dovesti do stresa, kao i odgovarajuće lečenje kortikosteroidima u navedenim situacijama.

Izostanak terapijskog odgovora ili teška pogoršanja astme treba lečiti povećanjem doze inhalacionog flutikazonpropionata i, ukoliko je neophodno, primenom sistemskih steroida i/ili antibiotika u slučaju postojanja infekcije.

Prilikom prelaska sa terapije sistemskim steroidima na inhalacionu terapiju, ponekad može doći do otkrivanja prisustva alergija kao što su alergijski rinitis ili ekcem, koje su prethodno bile pod terapijskom kontrolom zbog primene sistemskog leka. Navedene alergije treba lečiti simptomatski antihistaminicima i/ili lokalnim preparatima, uključujući steroide za lokalnu primenu.

Kao i prilikom primene ostalih kortikosteroida za inhalacionu primenu, savetuje se poseban oprez prilikom primene leka kod pacijenata sa aktivnim ili neaktivnim oblikom plućne tuberkuloze.

Tokom postmarketinške primene, bilo je izveštaja o klinički značajnim interakcijama lekova kod pacijenata koji su primali flutikazonpropionat i ritonavir, što je rezultiralo sistemskim efektima kortikosteroida uključujući Kušingov sindrom i supresiju nadbubrežne žlezde. Zbog toga istovremenu upotrebu flutikazonpropionata i ritonavira treba izbegavati, osim ako potencijalna korist za pacijenta nadmašuje rizik od sistemskih neželjenih dejstava kortikosteroida (videti odeljak 4.5).

Ne preporučuje se nagli prekid primene leka Flixotide.

Terapijski prelazak pacijenata koji su lečeni oralnim kortikosteroidima:

Prelazak pacijenata koji su zavisni od terapije oralnim steroidima na terapiju lekom Flixotide i njihova dodatna terapija zahtevaju posebnu negu, obzirom da za oporavak oštećenja adrenokortikalne funkcije, koja je uzrokovana dugoročnom primenom sistemske steroidne terapije, može biti potreban značajan vremenski period.

Moguća je pojava adrenokortikalne supresije kod pacijenata koji su tokom dužeg vremenskog perioda bili na terapiji sistemskim steroidima ili kojima su primenjivane velike doze leka. Neophodno je da kod navedenih pacijenata adrenokortikalna funkcija bude redovno kontrolisana, uz oprezno smanjenje doze primenjenih sistemskih steroida.

Nakon približno nedelju dana potrebno je početi sa postepenim povlačenjem sistemskih steroida iz terapije. Smanjenje doze treba da bude prilagođeno nivou održavanja sistemskih steroida, i ne savetuje se da se sprovodi u vremenskim intervalima kraćim od nedelju dana. Za doze održavanja prednizolona (ili ekvivalenta) od 10 mg dnevno ili manje, smanjenja doze ne treba da budu veća od 1 mg dnevno, u vremenskim intervalima od najmanje nedelju dana. Za doze održavanja prednizolona koje prelaze 10 mg dnevno, može se preporučiti veće smanjenje doze, u jednonedeljnim intervalima.

Prilikom povlačenja prethodnog oblika lečenja iz terapije, kod pojedinih pacijenata se može javiti opšta slabost, praćena nespecifičnim simptomima, uprkos održavanju ili čak poboljšanju respiratorne funkcije. Navedene pacijente treba podržati u nastavljanju primene terapije inhalacionim flutikazonpropionatom i povlačenju sistemskih steroida iz terapije, osim u slučaju pojave objektivnih znakova insuficijencije nadbubrežne žlezde.

Potrebno je da u zdravstvenoj dokumentaciji pacijenata koji su prestali sa primenom oralnih steroida i čija je adrenokortikalna funkcija još uvek oštećena, bude naznačena potreba za primenom dodatne sistemske steroidne terapije u periodu stresa, npr. prilikom pogoršanja napada astme, respiratornih infekcija, težih komorbidnih oboljenja, operacija, traume, itd.

Ritonavir može u velikoj meri povećati koncentraciju flutikazonpropionata u plazmi. Zbog toga, njihovu istovremenu primenu treba izbegavati, izuzev ukoliko potencijalna korist za pacijenta ne prevazilazi rizik od pojave sistemskih neželjenih dejstava kortikosteroida. Takođe, postoji povećan rizik od pojave sistemskih dejstava prilikom istovremene primene flutikazonpropionata sa drugim snažnim inhibitorima CYP3A (videti odeljak 4.5).

Vizuelne smetnje

Vizuelne smetnje mogu biti prijavljene tokom sistemske i lokalne primene kortikosteroida. Ukoliko se pacijent javi sa simptomima kao što su zamagljenje vida ili druge vizuelne smetnje, treba ga uputiti oftalmologu u cilju procene mogućih uzroka nastalih smetnji, koji mogu da uključe kataraktu, glaukom ili retka oboljenja kao što je centralna serozna retinopatija (engl. *central serous chorioretinopathy*, CSCR), koji su prijavljivani nakon sistemske i lokalne primene kortikosteroida.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Pod uobičajenim uslovima, postižu se niske koncentracije flutikazonpropionata u plazmi nakon inhalacione primene, usled ekstenzivnog metabolizma prvog prolaska kroz jetru i velikog sistemskog klirensa u crevima i jetri, posredovanog izoenzimom P450 3A4. Zbog toga je malo verovatno da flutikazonpropionat uzrokuje klinički značajne interakcije, pri istovremenoj primeni sa drugim lekovima.

U ispitivanju interakcija intranazalno primenjenog flutikazonpropionata kod zdravih ispitanika, ritonavir (veoma snažan inhibitor izoenzima P450 3A4) primenjen u dozi od 100 mg dva puta dnevno, povećao je koncentracije flutikazonpropionata u plazmi nekoliko stotina puta, što je dovelo do značajnog smanjenja koncentracija kortizola u serumu. Prijavljeni su slučajevi Kušingov--ovog sindroma i supresije nadbubrežne žlezde. Treba izbegavati primenu navedene kombinacije, izuzev ukoliko korist od primene glukokortikoida prevazilazi povećani rizik od njegovih sistemskih neželjenih dejstava.

U okviru male studije kod zdravih dobrovoljaca, ketokonazol (nešto slabiji inhibitor CYP3A), povećao je izloženost ispitanika flutikazonpropionatu za 150%, nakon jednokratne inhalacije. Ovo je dovelo do većeg smanjenja koncentracije kortizola u plazmi, nego pri monoterapiji flutikazonpropionatom. Takođe se očekuje da istovremena primena drugih snažnih inhibitora CYP3A, kao što je itakonazol, povećava sistemsku izloženost flutikazonpropionatu, a time i rizik od pojave njegovih sistemskih neželjenih dejstava. Preporučuje se oprez i izbegavanje dugotrajnog lečenja navedenim lekovima, ukoliko je moguće.

Može se očekivati da istovremena primena sa drugim potentnim CYP3A inhibitorima, uključujući lekove koji sadrže kobicistat, povećava rizik od nastanka sistemskih neželjenih dejstava.

Drugi inhibitori CYP 3A4 dovode do neznatnog (eritromicin) i malog (ketokonazol) povećanja sistemske raspoloživosti flutikazonpropionata bez značajnog smanjenja u koncentracijama kortizola u serumu. Istovremenu primenu treba izbegavati osim u slučajevima kada korist od primene terapije prevazilazi povećan rizik od nastanka sistemskih neželjenih dejstava kortikosteroida i u tom slučaju pacijente treba pažljivo pratiti.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primeni kod žena u trudnoći. Primenu flutikazonpropionata tokom trudnoće treba razmotriti samo ukoliko očekivana korist za majku prevazilazi svaki mogući rizik po fetus. Važno je da doza inhalaciono primenjenog kortikosteroida bude najmanja doza kojom se efektivno održava kontrola bolesti. Terapiju flutikazonpropionatom ne treba naglo obustaviti.

Rezultati retrospektivne epidemiološke studije, nisu pokazali povećan rizik od ozbiljnih kongenitalnih malformacija nakon izloženosti flutikazonpropionatu u poređenju sa drugim kortikosteroidima za inhalacionu primenu, tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 5.1).

Studije reproduktivne toksičnosti sprovedene na životinjama su pokazale samo one efekte karakteristične za glukokortikosteroide pri sistemskoj izloženosti većoj od one koja se beleži tokom primene preporučene inhalacione terapijske doze.

Nema dovoljno dokaza o bezbednosti primene flutikazonpropionata tokom trudnoće. Primena kortikosteroida kod gravidnih životinja može izazvati nepravilnosti tokom fetalnog razvoja, uključujući rasep nepca i usporenje intrauterinog razvoja ploda. Prema tome moguć je veoma mali rizik od pojave sličnih uticaja na ljudski fetus. Međutim, potrebno je uočiti da se promene fetusa kod životinja javljaju nakon relativno velike sistemske izloženosti. Nakon primene leka Flixotide inhalacionim putem flutikazonpropionat se oslobađa direktno u pluća, čime se izbegava veliki stepen izloženosti koji se javlja prilikom primene kortikosteroida sistemskim putem. Primenu flutikazonpropionata tokom trudnoće treba razmotriti samo ukoliko očekivana korist za majku prevazilazi svaki mogući rizik po fetus (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Nije ispitana sekrecija flutikazonpropionata u humano mleko. Primena flutikazonpropionata supkutanim putem, laboratorijskim pacovima tokom laktacije dovela je do pojave merljivih koncentracija leka u plazmi i dokaza o prisustvu flutikazonpropionata u mleku. Međutim, nakon primene leka inhalacionim putem u okviru preporučenih doza, koncentracija leka u plazmi kod ljudi je verovatno mala. Primenu tokom dojenja treba razmotriti samo ukoliko očekivana korist za majku prevazilazi svaki mogući rizik po dete.

Plodnost

Nema podataka o uticaju na plodnost kod ljudi. Studije sprovedene na životinjama ukazuju da flutikazonpropionat ne utiče na mušku ili žensku plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Primena leka Flixotide nema uticaj ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva navedena su u daljem tekstu, prema klasi sistema organa i kategoriji učestalosti. Učestalosti su definisane kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), uključujući pojedinačne slučajeve i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Veoma česta, česta i povremena neželjena dejstva dobijena su na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja. Retka i veoma retka neželjena dejstva su dobijena na osnovu spontanijih podataka.

Klasa sistema organa	Neželjeno dejstvo	Učestalost
Infekcije i infestacije	Kandidijaza usne duplje i grla	Veoma često
	Pneumonija (kod pacijenata sa HOBP)	Često
	Ezofagealna kandidijaza	Retko
Poremećaji imunskog sistema	Reakcije preosetljivosti sa sledećim manifestacijama:	Povremeno
	Reakcije preosetljivosti kože	Veoma retko
	Angioedem (uglavnom lica kao i orofaringealni edem) Respiratorni simptomi (dispnea i/ili bronhospazam)	Veoma retko
	Anafilaktičke reakcije	Veoma retko
Poremećaji oka	Zamagljenje vida (videti odeljak 4.4)	Nepoznato
Endokrini poremećaji	Kušingov -ov sindrom, Kušingoidne karakteristike, supresija nadbubrežne žlezde, usporenje rasta kod dece i adolescenata, smanjena mineralna gustina kostiju, katarakta, glaukom	Veoma retko
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiperglikemija (videti odeljak 4.4)	Veoma retko
Psihijatrijski poremećaji	Anksioznost, poremećaji spavanja, promene ponašanja, uključujući hiperaktivnost i razdražljivost (pretežno kod dece)	Veoma retko
	Depresija, agresija (pretežno kod dece)	Nepoznato
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Promuklost/disfonija	Često
	Paradoksalni bronhospazam	Veoma retko
	Epistaksa	Nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	Dispepsija	Veoma retko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Kontuzije	Često
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Artralgija	Veoma retko

Kod pojedinih pacijenata može doći do pojave promuklosti i kandidijaze usne duplje i ždrela. Promuklost i pojava kandidijaze usne duplje i ždrela mogu se ublažiti ispiranjem usta vodom nakon upotrebe leka. Simptomatska kandidijaza usne duplje i ždrela može se lečiti antifungalnim preparatima lokalnog dejstva, pri čemu se nastavlja sa upotrebom leka Flixotide.

Moguća sistemska dejstva uključuju Kušingov sindrom, kušingoidne karakteristike, supresiju nadbubrežne žlezde, usporenje rasta, smanjenje mineralne gustine kostiju, kataraktu, glaukom (videti odeljak 4.4).

Kao i pri primeni drugih lekova inhalacionim putem, tako i pri primeni leka Flixotide, može doći do pojave paradoksalnog bronhospazma (videti odeljak 4.4). U slučaju pojave paradoksalnog bronhospazma, treba odmah primeniti brzodelujući bronhodilatator. Primenu leka Flixotide treba odmah prekinuti, proceniti stanje pacijenta i primeniti drugu terapiju, ukoliko je potrebno.

U okviru ispitivanja primene leka Flixotide u dozi od 500 mikrograma kod pacijenata sa HOBP, zabeležen je povećan broj prijavi pneumonije. Potrebno je da lekari budu na oprezu usled mogućeg razvoja pneumonije kod pacijenata sa HOBP, obzirom da se kliničke manifestacije pneumonije i egzacerbacije osnovnog oboljenja često preklapaju.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Akutno predoziranje: akutna inhalacija flutikazonpropionata u dozi koja premašuje preporučenu, može dovesti do privremene supresije funkcije nadbubrežne žlezde. U navedenom slučaju, ne zahteva se hitna primena terapijskih mera. Terapiju flutikazonpropionatom inhalacionim putem treba nastaviti u dozi dovoljnoj za održavanje kontrole astme, s obzirom na to da se funkcija normalizuje nakon nekoliko dana, što se potvrđuje određivanjem kortizola u plazmi.

Ukoliko se tokom dužeg vremenskog perioda primenjuju doze veće od preporučenih, moguća je pojava značajne adrenokortikalne supresije. Postoje veoma retki izveštaji o akutnoj krizi nadbubrežne žlezde koja se javlja kod dece kojima je primenjena doza veća od preporučenih (uobičajeno 1000 mikrograma dnevno i više), tokom dužeg perioda (nekoliko meseci ili godina); prijavljeni su slučajevi hipoglikemije i posledice smanjenog stepena svesti i/ili konvulzije. Situacije koje potencijalno mogu da dovedu do akutne adrenalne krize uključuju traumu, operacije, infekcije ili naglo smanjenje doze.

Hronično predoziranje: može biti neophodno praćenje rezervi nadbubrežnih žlezda. Terapiju flutikazonpropionatom inhalacionim putem treba nastaviti u dozi dovoljnoj za održavanje kontrole astme.

Terapija:

Pacijente kojima su primenjene doze veće od preporučenih treba pažljivo pratiti, a dozu postepeno smanjivati.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi koji se primenjuju u opstruktivnim bolestima disajnih puteva; glukokortikoidi

ATC kod: R03BA05

Flutikazonpropionat primenjen inhalacionim putem u preporučenim dozama, ispoljava snažno glukokortikoidno antiinflamatorno dejstvo na plućima, što dovodi do ublažavanja simptoma i smanjenja egzacerbacija astme, uz manju učestalost javljanja i težinu neželjenih dejstava u odnosu na ona koja se zapažaju pri sistemske primeni kortikosteroida.

Primena lekova koji sadrže flutikazonpropionat u terapiji astme, u periodu trudnoće

Na osnovu elektronskih zdravstvenih podataka iz Velike Britanije, sprovedena je opservaciona, retrospektivna, epidemiološka kohortna studija u cilju procene rizika za nastanak ozbiljnih kongenitalnih malformacija nakon izloženosti tokom prvog trimestra trudnoće inhalacionom flutikazonpropionatu u

monoterapiji i kombinaciji salmeterol-flutikazonpropionatu u odnosu na kortikosteroide za inhalacionu primenu koji nisu sadržali flutikazonpropionat. U okviru studije nije bilo placebo kontrole.

U okviru astma kohorte od 5362 trudnoće koje su bile izložene kortikosteroidima za inhalacionu primenu u prvom trimestru, kod 131 trudnoće identifikovana je dijagnoza ozbiljne kongenitalne malformacije; 1612 (30%) trudnica je bilo izloženo flutikazonpropionatu ili salmeterol-flutikazonpropionatu od kojih je dijagnoza velike kongenitalne malformacije identifikovana u 42 trudnoće. Prilagođen odnos šansi za dijagnozu ozbiljne kongenitalne malformacije u prvoj godini bio je 1,1 (95% CI: 0,5 – 2,3) za trudnice sa umerenom astmom koje su bile izložene flutikazonpropionatu u odnosu na trudnice koje su bile izložene kortikosteroidima za inhalacionu primenu koji ne sadrže flutikazonpropionat i 1,2 (95% CI: 0,7 – 2,0) za trudnice sa izraženom do teškom astmom. Nije identifikovana razlika u riziku za nastanak ozbiljne kongenitalne malformacije nakon izloženosti tokom prvog trimestra flutokazonpropionatu u monoterapiji u odnosu na kombinaciju salmeterol-flutikazonpropionat. Apsolutni rizik od pojave ozbiljnih kongenitalnih malformacija prema težini astme bio je u rasponu od 2,0 do 2,9 na 100 trudnoća izloženih flutikazonpropionatu, što je uporedivo sa rezultatima studije koja je obuhvatala 15840 trudnoća koje nisu bile izložene lekovima za terapiju astme na osnovu baze podataka iz opšte prakse (engl. *General Practice Research Database*) (2,8 događaja ozbiljne kongenitalne malformacije na 100 trudnoća).

5.2. Farmakokinetički podaci

Kod zdravih ispitanika srednja vrednost sistemske bioraspoloživosti leka Flixotide iznosi 28,6%. Kod pacijenata sa astmom [FEV₁ (engl. *forced expiratory volume in one second*) <75% predviđene vrednosti] srednja vrednost sistemske apsolutne bioraspoloživosti bila je smanjena za 62%. Sistemska resorpcija odvija se uglavnom putem pluća i pokazalo se da je linearno zavisna od doze u doznom rasponu od 500 do 2000 mikrograma. Resorpcija je u početku brza, potom produžena, a ostatak doze se može progutati.

Apsolutna oralna bioraspoloživost je zanemarljiva (<1%), s obzirom na nepotpunu resorpciju iz gastrointestinalnog trakta i intenzivni metabolizam prvog prolaza.

87-100% od oralne doze se izlučuje putem fecesa, do 75% u nepromenjenom obliku. Prisutan je takođe i neaktivni glavni metabolit.

Nakon primene intravenske doze, flutikazonpropionat se distribuira u organizmu u velikoj meri. Veoma veliki klirens ukazuje na ekstenzivni hepatični klirens.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksikološka ispitivanja su pokazala samo klasne efekte, tipične za snažne kortikosteroide i to samo pridozama koje značajno prevazilaze doze preporučene za terapijsku primenu. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti i studijama teratogenosti nisu identifikovana nova dejstva leka. Flutikazonpropionat nema mutagenu aktivnost *in vitro* i *in vivo* i nije pokazao tumorogeni potencijal kod glodara. U životinjskim modelima nije izazivao ni iritaciju ni senzitivaciju.

Rezultati embriofetalnih razvojnih studija, sprovedenih na miševima i pacovima pri supkutanoj primeni 45 odnosno 100 mikrograma/kg (doza približno ekvivalentna 4 do 6 puta većoj dozi od maksimalne preporučene dnevne inhalacione doze za odrasle od 500 mikrograma dva puta dnevno, na osnovu koncentracija u plazmi kod miševa i pacova, od 486 odnosno 710 pikograma/mL) su pokazali fetalnu razvojnu toksičnost karakterističnu za snažan kortikosteroid, uključujući rasep nepca i embriofetalno zaostajanje u rastu, pri dozama koje su bile toksične za majku. Za ove nalaze, nivo bez efekta kod pacova je bio povezan sa sistemskom izloženošću približno 3 puta većom od maksimalne kliničke izloženosti na osnovu koncentracije u plazmi kod pacova od 310 pikograma/mL. Kod kunića, smanjenje telesne mase i rasep nepca kod fetusa su se dogodili pri primeni supkutanih doza toksičnih za majku od 4 mikrograma/kg (manje od 1,4 puta veće doze od maksimalne preporučene inhalacione doze od 500 mikrograma dva puta dnevno, na osnovu koncentracije u plazmi kod kunića od 149 pikograma/mL). Međutim, flutikazonpropionat

primenjen inhalacionim putem nije indukovao teratogenost kod pacova pri dozama toksičnim po majku koje su bile povezane sa izloženostima 17 puta većim od izloženosti kod ljudi koja se postiže sa maksimalnom preporučenom dnevnom inhalacionom dozom, na osnovu koncentracije u plazmi kod pacova od 1890 pikograma/mL.

U okviru ispitivanja plodnosti, nije dokazan štetan uticaj na plodnost kod mužjaka i ženki pacova nakon supkutane primene flutikazonpropionata u dozi do 50 mikrograma/kg/dan (približno 6 puta veća izloženost od izloženosti kod ljudi povezane sa maksimalnom preporučenom dnevnom inhalacionom dozom od 500 mikrograma dva puta dnevno (110 pikograma/mL) na osnovu koncentracije u plazmi kod pacova od približno 650 pikograma/mL).

Kod velikog broja životinjskih vrsta svakodnevno izloženih tokom perioda od dve godine, HFA 134a, propelent bez hlora-fluoro-ugljovodonika (non-CFC), nije pokazao toksično dejstvo pri velikim koncentracijama pare, koje značajno prevazilaze one kojima bi mogli biti izloženi pacijenati.

Primena HFA 134a kao potisnog gasa nije izmenila profil toksičnosti flutikazonpropionata u poređenju sa onim kod primene konvencionalnih CFC potisnih gasova.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Norfluran (HFA 134a)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.
Ne čuvati u frižideru. Ne zamrzavati.

Kontejner od aluminijuma je pod pritiskom. Ne izlagati temperaturama višim od 50 °C. Kontejner od aluminijuma ne bušiti, ne lomiti i ne spaljivati čak ni kada je prazna!

Kao i prilikom primene drugih lekova koji se nalaze u kontejneru pod pritiskom, terapijsko dejstvo leka može biti smanjeno ako je kontejner hladan.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Flixotide, 125 mikrograma/doza, suspenzija za inhalaciju pod pritiskom:

Unutrašnje pakovanje je kontejner pod pritiskom od aluminijumske legure, zatvoren ventilom za doziranje, aktuatorom i kapičicom za zaštitu od prašine. Jedan kontejner pod pritiskom sadrži 60 doza sa po 125 mikrograma flutikazonpropionata.

Poklopac nastavka za usta treba čvrstim pritiskom vratiti na mesto.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi inhalator pod pritiskom sa dozatorom i Uputstvom za lek.

Flixotide, 250 mikrograma/doza, suspenzija za inhalaciju pod pritiskom:

Unutrašnje pakovanje je kontejner pod pritiskom od aluminijumske legure, zatvoren ventilom za doziranje, aktuatorom i kapičicom za zaštitu od prašine. Jedan kontejner pod pritiskom sadrži 60 doza sa po 250 mikrograma flutikazonpropionata.

Poklopac nastavka za usta treba čvrstim pritiskom vratiti na mesto.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi inhalator pod pritiskom sa dozatorom i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Oslobodena doza se inhalira kroz usta do pluća. Pre svake upotrebe kontejner promućkati, nakon čega je potrebno da pacijent izdahne vazduh, postavi nastavak za usta u usta i obuhvati ga usnama. Aktivator se potiskuje kako bi oslobodila doza leka, što mora biti sinhronizovano sa udahom.

Za detaljno uputstvo za primenu leka videti Uputstvo za lek.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

EVROPA LEK PHARMA D.O.O. BEOGRAD

Bore Stankovića 2, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Flixotide, suspenzija za inhalaciju pod pritiskom, 60 doza, (125 mcg/doza):

000457267 2023

Flixotide, suspenzija za inhalaciju pod pritiskom, 60 doza, (250 mcg/doza):

000457268 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U

Datum prve dozvole: 17.04.1997.

Datum poslednje obnove dozvole: 04.04.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2024.