

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Flixotide Inhaler N 50 mikrogramů suspenze k inhalaci v tlakovém obalu  
Flixotide Inhaler N 125 mikrogramů suspenze k inhalaci v tlakovém obalu  
Flixotide Inhaler N 250 mikrogramů suspenze k inhalaci v tlakovém obalu

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Fluticasoni propionas, 50 mikrogramů v jedné odměřené dávce.  
Fluticasoni propionas, 125 mikrogramů v jedné odměřené dávce.  
Fluticasoni propionas, 250 mikrogramů v jedné odměřené dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu. Neobsahuje freony.  
Bílá až bělavá suspenze.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### 4.1.1 Astma

Flutikason-propionát má v plicích výrazný protizánětlivý účinek.

Snižuje výskyt příznaků a exacerbací astmatu u pacientů, kteří byli předtím léčeni samotným bronchodilatačním léčivem nebo v kombinaci s jinými profylaktickými léčivy.

Těžká forma astmatu vyžaduje pravidelné lékařské sledování, protože může dojít k úmrtí. Pacienti s těžkou formou astmatu mají trvalé příznaky a časté exacerbace, s omezenou fyzickou kapacitou. Hodnoty jejich maximální výdechové rychlosti (peak expiratory flow, PEF) na začátku léčby jsou nižší než 60 % náležité hodnoty, s větší než 30% variabilitou, a po podání bronchodilatačního léčiva se obvykle nevracejí k normálním hodnotám. Tito pacienti potřebují vysokou inhalační dávku (viz pokyny pro dávkování) nebo terapii perorálními kortikosteroidy. Náhlé zhoršení příznaků může vyžadovat aplikaci zvýšených dávek kortikosteroidů, jež mají být podávány pod dohledem lékaře neodkladné péče.

#### • Dospělí

Profylaktická léčba:

- Mírného astmatu (hodnoty PEF na začátku léčby vyšší než 80 % náležité hodnoty, s menší než 20% variabilitou): u pacientů, kteří potřebují častější intermitentní symptomatickou bronchodilatační medikaci;

- Středně těžkého astmatu (hodnoty PEF na začátku léčby v rozmezí 60 až 80 % náležité hodnoty, s 20 až 30% variabilitou): u pacientů, kteří potřebují pravidelnou protiastmatickou medikaci, a u pacientů,

jejichž astma je při dosavadní jiné profylaktické farmakoterapii nebo při aplikaci samotného bronchodilatačního léčiva nestabilní nebo se zhoršuje;

- Těžkého astmatu (hodnoty PEF na začátku léčby menší než 60 % náležité hodnoty, s větší než 30% variabilitou): u pacientů s těžkým chronickým astmatem. Zahájení terapie inhalačním flutikason-propionátem může u mnohých pacientů, kteří byli pro udržení příznaků pod adekvátní kontrolou závislí na systémových kortikosteroidech, významně snížit nebo eliminovat jejich nároky na perorální kortikosteroidy.

- **Děti**

Každé dítě, které potřebuje profylaktickou protiastmatickou medikaci, včetně pacientů, jejichž příznaky nejsou při dosavadní profylaktické medikaci pod kontrolou.

#### **4.1.2 Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)**

Flutikason-propionát je indikován k léčbě CHOPN při použití v kombinaci s dlouhodobě působícími bronchodilatátory [např. dlouhodobě působícími beta agonisty (LABA)].

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Pacienti mají být poučeni o profylaktické povaze léčby inhalačním flutikason-propionátem a o tom, že jej mají inhalovat pravidelně, i když jsou asymptomatictí.

Flutikason-propionát je určen výhradně k perorální inhalaci.

Záměrem je, aby se každá předepsaná dávka užívala minimálně ve dvou inhalacích.

Pacienti, kterým činí obtíže koordinace nádechu se spuštěním dávkovacího ventilu, mohou při inhalaci flutikason-propionátu používat zdravotnický prostředek.

##### **4.2.1 Astma**

Nástup terapeutického účinku se dostaví po čtyřech až sedmi dnech podávání, ačkoliv některý přínos může být patrný hned po 24 hodinách u pacientů, kteří předtím neužívali inhalační kortikosteroidy.

Zjistí-li pacienti, že účinek užívaného úlevového krátkodobě působícího bronchodilatačního přípravku slabne, nebo potřebují-li více inhalací než obvykle, musí vyhledat lékaře.

#### **Populace**

- **Dávkování u dospělých a dospívajících starších než 16 let**

100 až 1 000 mikrogramů dvakrát denně.

Zahajovací dávka inhalačního flutikason-propionátu má odpovídat závažnosti onemocnění konkrétního pacienta:

Mírná forma bronchiálního astmatu:	100 až 250 mikrogramů dvakrát denně;
Středně těžká forma bronchiálního astmatu:	250 až 500 mikrogramů dvakrát denně;
Těžká forma bronchiálního astmatu:	500 až 1 000 mikrogramů dvakrát denně.

Při pokračování léčby by měla být dávka upravena podle individuální klinické odezvy, nebo snížena na minimální účinnou dávku.

Alternativně lze zahajovací dávku flutikason–propionátu stanovit odhadem ve výši poloviny celkové denní dávky beklometason–dipropionátu, nebo ekvivalentní dávky jiného inhalačního kortikosteroidu, podávaného tlakovým aerosolovým dávkovacím inhalátorem.

- **Dávkování u dětí ve věku 4 let a starších**

50 až 200 mikrogramů dvakrát denně.

Je třeba upozornit, že k podávání této dávky je vhodný přípravek obsahující dávku 50 mikrogramů léčivé látky.

K dobré kontrole astmatu vede u mnohých dětí dávkovací režim 50 až 100 mikrogramů dvakrát denně. U pacientů s nedostatečnou kontrolou astmatu může být vhodné další zvýšení dávkování až na 200 mikrogramů dvakrát denně.

Zahajovací dávka inhalačního flutikason-propionátu má odpovídat závažnosti onemocnění konkrétního dítěte.

Dávka má být upravena podle individuální odezvy tak, aby se dosáhlo adekvátního zvládnutí příznaků, nebo má být snížena na nejnižší dávku, která ještě účinně udrží příznaky pod kontrolou.

Tato léková forma přípravku obsahujícího flutikason–propionát nenabízí požadovaný způsob pediatrického dávkování. Vhodnější lékovou formou obsahující flutikason–propionát je např. inhalační prášková forma.

- **Dávkování u dětí ve věku od 1 roku do 4 let**

Inhalační flutikason–propionát je u mladších dětí účinný při zvládnutí častých a perzistujících astmatických příznaků.

Klinické studie u dětí ve věku od 1 roku do 4 let prokázaly, že optimální kontroly příznaků se dosahuje dávkováním 100 mikrogramů dvakrát denně podávaných pomocí pediatrického zdravotnického prostředku s obličejovou maskou.

Diagnóza a terapie astmatu mají být pravidelně přezkoumávány.

#### **4.2.2 Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)**

##### **Populace**

- **Dávkování u dospělých**

500 mikrogramů dvakrát denně, jako přídatná dávka k léčbě dlouhodobě působícími bronchodilatátory (např. LABA).

K zajištění této dávky je vhodný pouze přípravek obsahující 250 mikrogramů léčivé látky.

Pro optimální přínos léčby, což může trvat tři až šest měsíců, musí být přípravek podáván denně. Nedojde-li však po třech až šesti měsících ke zlepšení, má být pacient znovu podrobně vyšetřen.

- **Zvláštní skupiny pacientů**

Není nutné dávku upravovat u starších pacientů, ani u pacientů s jaterním nebo renálním onemocněním.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba astmatu má být vedena podle stupňového programu a odezvu pacienta je třeba pravidelně posuzovat na základě klinického obrazu a funkčního vyšetření plic.

Zvýšená spotřeba krátkodobě působících inhalačních beta<sub>2</sub>-agonistů signalizuje zhoršování kontroly astmatu. Za těchto okolností je nutné přehodnotit léčebný plán pacienta.

Náhlé a progresivní zhoršování astmatu potenciálně ohrožuje život a je třeba zvážit zahájení nebo zintenzivnění kortikosteroidní terapie. U pacientů považovaných za rizikové lze zahájit každodenní monitorování maximální výdechové rychlosti (PEF).

Flutikason-propionát není určen k léčbě akutních astmatických záchvatů, ale k pravidelné dlouhodobé léčbě. K úlevě od akutních příznaků astmatu potřebují pacienti rychle a krátkodobě působící inhalační bronchodilatační přípravky.

Nedostatečnou léčebnou odezvu nebo těžké exacerbace astmatu je třeba řešit zvýšením dávky inhalačního flutikason-propionátu a v případě nutnosti aplikací systémového kortikosteroidu a/nebo v přítomnosti infekce podáním antibiotika.

Při podávání každého inhalačního kortikosteroidu se mohou vyskytnout systémové účinky, zejména při vysokých dávkách předepisovaných po dlouhá období. Pravděpodobnost výskytu těchto účinků je mnohem menší než u perorálních kortikosteroidů (viz bod 4.9). K možným systémovým účinkům patří Cushingův syndrom, Cushingova nemoc, suprese adrenální funkce, retardace růstu u dětí a dospívajících, pokles minerální kostní denzity. Proto je důležité, aby pacienti byli pravidelně sledováni a dávka inhalačního kortikosteroidu byla snížena na nejnižší dávku, která ještě účinně udrží příznaky astmatu pod kontrolou (viz bod 4.8).

U dětí dlouhodobě léčených inhalačním kortikosteroidem se doporučuje pravidelně kontrolovat tělesnou výšku.

Pacienti převádění z terapie perorálními kortikosteroidy na terapii inhalačním flutikason-propionátem musí být vzhledem k možnosti narušené adrenální odezvy léčení se zvláštní opatrností, a je u nich nutné pravidelně sledovat funkci kůry nadledvin.

Po zahájení léčby inhalačním flutikason-propionátem musí být terapie systémovými kortikosteroidy ukončována postupně a pacient má být vybaven výstražnou průkazkou (kterou musí mít stále při sobě) upozorňující na to, že ve stresových obdobích může potřebovat doplňkovou terapii systémovými kortikosteroidy.

Možnost narušené adrenální odezvy je nutné mít na paměti v každé akutní (včetně chirurgického výkonu) nebo elektivní situaci, která pravděpodobně je nebo bude situací stresovou, zvláště u pacientů užívajících dlouhodobě vysoké dávky. V těchto případech je třeba zvážit náležitou léčbu kortikosteroidy (viz bod 4.9).

Podobně může náhrada systémové kortikosteroidní léčby inhalační terapií demaskovat alergie, např. alergickou rinitidu nebo ekzém, jež byly předtím potlačeny systémově podaným přípravkem.

Terapie flutikason-propionátem se nemá náhle přerušit.

Velmi vzácně došlo ke zvýšení krevní hladiny glukosy (viz bod 4.8), a proto podání pacientům s anamnézou diabetes mellitus by se mělo zvážit.

Stejně jako při podávání ostatních inhalačních kortikosteroidů je nutné věnovat zvláštní péči pacientům s aktivní i inaktivní plicní tuberkulózou.

V průběhu postmarketingového užití byly pozorovány klinicky signifikantní lékové interakce u pacientů užívajících flutikason-propionát a ritonavir vedoucí ke vzniku systémových účinků léčby kortikosteroidy včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese. Současnému užívání flutikason-propionátu a ritonaviru je proto třeba se vyhnout, pokud možný přínos pro pacienta nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy (viz bod 4.5).

Stejně jako při podávání jiných inhalačních přípravků může po inhalaci tohoto přípravku dojít k paradoxnímu bronchospasmu s bezprostředním zhoršením pískotů (hvízdavého dýchání). V takovém případě je nutné okamžitě podat krátkodobě působící inhalační bronchodilatancia s rychlým nástupem účinku. Dále je nutné okamžitě ukončit podávání flutikason-propionátu, znovu zhodnotit stav pacienta a v případě potřeby zavést alternativní terapii.

#### Pneumonie u pacientů s CHOPN

U pacientů s CHOPN, kterým byly podávány inhalační glukokortikoidy, byl pozorován vyšší výskyt pneumonie, včetně pneumonie vyžadující hospitalizaci. Existují určité důkazy o tom, že zvýšené riziko pneumonie souvisí se zvyšováním dávky steroidu, avšak tuto závislost se nepodařilo definitivně prokázat ve všech studiích.

Neexistují jednoznačné klinické důkazy o rozdílech mezi léčivými přípravky ze skupiny inhalačních glukokortikoidů ohledně výše rizika pneumonie.

Lékaři mají sledovat možný vývoj pneumonie u pacientů s CHOPN, neboť klinické známky těchto infekcí se mohou překrývat se symptomy, které doprovázejí exacerbaci CHOPN.

Rizikovými faktory pro pneumonii u pacientů s CHOPN jsou současné kouření, vyšší věk, nízký index tělesné hmotnosti (BMI) a těžká forma CHOPN.

Aby se zajistila optimální dávka přípravku do plic, je třeba přezkoušet, jak pacient ovládá techniku inhalace, a ujistit se, že je schopen synchronizovat nádech se spuštěním dávkovacího ventilu.

#### Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Za normálních okolností je po inhalačním podání dosaženo nízkých plazmatických koncentrací flutikason-propionátu, vzhledem k velmi silnému metabolismu látky během prvního průchodu játry (first pass metabolism) a vysoké systémové clearance zprostředkované cytochromem CYP3A4 ve střevě a játrech. Z toho důvodu jsou klinicky významné interakce s jinými léčivy zprostředkované flutikason-propionátem nepravděpodobné.

Ve studiích interakcí u zdravých jedinců se prokázalo, že ritonavir (velmi silný inhibitor cytochromu CYP3A4) může značně zvýšit plazmatickou koncentraci flutikason-propionátu, což vedlo ke značné

redukci sérové koncentrace kortizolu. V průběhu postmarketingového užití byly hlášeny klinicky signifikantní lékové interakce u pacientů užívajících intranasální nebo inhalační flutikason-propionát s ritonavirem, což vedlo k systémovým účinkům kortikosteroidů včetně vývoje Cushingova syndromu a adrenální suprese. Současnému podávání flutikason-propionátu a ritonaviru je třeba se vyhnout, pokud možný přínos pro pacienta nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy.

Studie prokázaly, že jiné inhibitory cytochromu CYP3A4 vytvářejí zanedbatelné (erythromycin) a menší (ketokonazol) zvýšení systémové expozice flutikason-propionátu bez pozorovatelné redukce sérové koncentrace kortizolu. Dále se očekává, že souběžná léčba s inhibitory CYP3A, včetně léčivých přípravků obsahujících kobicistat, zvyšuje riziko systémových nežádoucích účinků. Je nutné se vyvarovat používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### **Fertilita**

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se účinku na fertilitu u člověka. Studie na zvířatech neprokázaly žádné účinky flutikason-propionátu na samčí nebo samičí fertilitu.

##### **Těhotenství**

U těhotných žen jsou limitovaná data. Podávání flutikason-propionátu v období těhotenství se má zvážit pouze tehdy, pokud očekávaný prospěch pro matku převáží možná rizika pro plod.

Výsledky retrospektivní epidemiologické studie expozice flutikason-propionátem neprokázaly statisticky významně zvýšené riziko výskytu významných vrozených malformací ve srovnání s jinými inhalačními kortikosteroidy podávanými v průběhu prvního trimestru těhotenství (viz bod 5.1 Klinické studie).

V reprodukčních studiích na zvířatech byly pozorovány účinky charakteristické pro glukokortikosteroidy pouze při systémové expozici mnohonásobně překračující doporučenou inhalační terapeutickou dávku.

##### **Kojení**

Vylučování flutikason-propionátu do lidského mateřského mléka nebylo zkoumáno. Po podkožním podání dávky vyvolávající měřitelnou plazmatickou hladinu flutikason-propionátu laboratorním potkaním samicím v období laktace byl flutikason-propionát prokázán v jejich mléce. Je však pravděpodobné, že plazmatické hladiny flutikason-propionátu u pacientů po jeho inhalační aplikaci v doporučených dávkách jsou velmi nízké.

Podávání flutikason-propionátu v období kojení se má zvážit pouze tehdy, pokud očekávaný prospěch pro matku převáží možná rizika pro plod.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Při používání tohoto přípravku není známo negativní ovlivnění činnosti vyžadující zvýšenou pozornost, schopnost soustředění a koordinaci pohybů.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

V následujícím textu jsou nežádoucí účinky uvedené podle orgánových tříd a četností výskytu. Četnost je definována jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až

< 1/100), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Velmi časté, časté a méně časté nežádoucí účinky byly obecně stanoveny z klinických studií.

Vzácné a velmi vzácné nežádoucí účinky byly obecně stanoveny ze spontánních hlášení.

### **Infekce a infestace**

Velmi časté: Kandidóza (soor, moučnivka) orální a faryngeální oblasti.

U některých pacientů se může v orální a faryngeální oblasti vyskytnout kandidóza (soor, moučnivka). Aby se tomuto stavu předešlo, je vhodné si bezprostředně po inhalaci vypláchnout ústa vodou nebo se napít. Symptomatickou kandidózu lze léčit místně antimykotickými přípravky, přičemž se nadále pokračuje v léčbě flutikason-propionátem.

Časté: Pneumonie (u pacientů s CHOPN).

Vzácné: Esofageální kandidóza.

### **Poruchy imunitního systému**

Byly pozorovány tyto reakce přecitlivělosti:

Méně časté: Kožní reakce přecitlivělosti.

Velmi vzácné: Angioedém (hlavně ve formě faciálního a orofaryngeálního edému), respirační příznaky (dyspnoe a/nebo bronchospasmus) a anafylaktická reakce.

### **Endokrinní poruchy**

K možným systémovým účinkům patří (viz bod 4.4):

Velmi vzácné: Cushingův syndrom, Cushingova nemoc, suprese adrenální funkce, retardace růstu, pokles minerální kostní denzity, katarakta, glaukom.

### **Poruchy metabolismu a výživy**

Velmi vzácné: Hyperglykémie.

### **Poruchy oka**

Není známo: Rozmazané vidění

### **Psychiatrické poruchy**

Velmi vzácné: Úzkost, porucha spánku a změny chování, včetně hyperaktivity a podrážděnosti (převážně u dětí).

## Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: Chrapot.  
Není známo: Epistaxe.

U některých pacientů může inhalační flutikason-propionát způsobit chrapot. Pak může být užitečné po každé inhalaci okamžité vyklotání vodou.

Velmi vzácné: Paradoxní bronchospasmus (viz bod 4.4).

## Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: Pohmožděny.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

### Příznaky

Akutní inhalace flutikason-propionátu v dávkách vyšších než schválených může vést k přechodné supresi hypotalamo-hypofyzární osy. Běžně nejsou požadována urgentní opatření, protože adrenální funkce se obvykle spontánně zotaví během několika dnů.

Jestliže se ve vyšším než schváleném dávkování pokračuje delší dobu, může dojít k signifikantní supresi adrenokortikální funkce.

Při podávání vyšších dávek než schválených dětem (1 000 mikrogramů denně a více) po delší dobu (několik měsíců nebo let) byl velmi vzácně pozorován vznik akutní adrenální krize.

Byly pozorovány charakteristické komplikace včetně hypoglykémie s následnými změnami vědomí a/nebo konvulze. Spouštěcími mechanismy akutních adrenálních krizí jsou: trauma, chirurgický zákrok, infekce nebo rychlý pokles dávek.

### Léčba

Pacienti, kterým se podávají vyšší než schválené dávky přípravku, by měli být pravidelně kontrolováni včetně postupného snižování dávek.



## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná inhalační léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest. Antiastmatikum.

ATC kód: R03BA05

#### Mechanismus účinku

Flutikason-propionát podávaný inhalačně v doporučených dávkách má silný glukokortikoidní protizánětlivý účinek v plicích, jehož výsledkem je omezení příznaků a exacerbací astmatu.

#### **Klinické studie**

##### **CHOPN**

Klinické studie prokázaly významné snížení příznaků CHOPN a zlepšení plicních funkcí bez ohledu na věk, pohlaví, základní plicní funkce, úroveň kouření nebo stupně hypersenzitivity.

Tyto poznatky mohou významně přispět ke zlepšení kvality života.

#### ***Přípravky obsahující flutikason-propionát užívané k léčbě bronchiálního astmatu v období těhotenství***

Pozorovací retrospektivní epidemiologická studie využívající elektronické zdravotní záznamy z Velké Británie byla provedena za účelem zhodnocení rizika výskytu vrozených malformací (MCM) po expozici samotným inhalačním flutikason-propionátem (FP) a kombinací salmeterol-FP ve srovnání s inhalačními kortikosteroidy neobsahujícími flutikason-propionát v prvním trimestru těhotenství. Do této studie nebylo pro srovnání zahrnuto placebo.

Ve skupině 5 362 těhotných s bronchiálním astmatem vystavených inhalačním kortikosteroidům v prvním trimestru těhotenství byl u 131 těhotných diagnostikován výskyt vrozených malformací; z 1 612 (30 %) těhotných vystavených FP nebo kombinaci salmeterol-FP byly diagnostikovány vrozené malformace u 42. Přízpusobené odds ratio pro diagnostikované vrozené malformace po 1 roce bylo 1,1 (95% CI: 0,5 – 2,3) při expozici FP ve srovnání s expozicí non-FP inhalačním kortikosteroidům u žen se středně těžkou formou bronchiálního astmatu a 1,2 (95% CI: 0,7 – 2,0) u žen s prokázanou závažnou formou bronchiálního astmatu. U žen vystavených v prvním trimestru těhotenství samotnému FP nebyl prokázán žádný rozdíl rizika výskytu vrozených malformací ve srovnání s kombinací salmeterol-FP. Absolutní rizika vzniku vrozených malformací napříč všemi formami bronchiálního astmatu byla v rozmezí 2,0 až 2,9 při expozici 100 těhotných žen FP, což je srovnatelné s výsledkem studie u 15 840 těhotných žen, které nebyly vystaveny léčbě používané u bronchiálního astmatu získané z General Practice Research Database (2,8 případů vrozených malformací na 100 těhotných).

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost flutikason-propionátu byla odhadována pro každou dostupnou inhalační formu ze srovnávacích studií farmakokinetiky inhalačně a intravenózně podaných přípravků. U zdravých dospělých jedinců byla absolutní biologická dostupnost pro flutikason-propionát ve formě disku odhadována na 7,8 %, pro flutikason-propionát použitý cestou diskhaleru na 9,0 %, a flutikason-propionát v inhaleru na 10,9 %. U pacientů s bronchiálním astmatem nebo CHOPN byl při inhalaci flutikason-propionátu pozorován nižší stupeň systémové expozice. K systémové absorpci

dochází hlavně plicemi, zpočátku rychle a potom pomaleji. Zbytek inhalační dávky může být spolknut, avšak jeho příspěvek k systémové expozici je minimální, protože perorální biologická dostupnost je z důvodu nízké rozpustnosti ve vodě a presystémové metabolizace menší než 1 %. Systémová expozice se zvyšuje lineárně se stoupající inhalační dávkou.

### Distribuce

Flutikason-propionát má velký distribuční objem v ustáleném stavu (přibližně 300 l). Vazba na plazmatické proteiny je středně vysoká (91 %).

### Metabolismus

Flutikason-propionát je ze systémové cirkulace odstraňován velmi rychle, hlavně biotransformací na neúčinný metabolit – kyselinu karboxylovou – prostřednictvím izoenzymu cytochromu P450 CYP3A4. Zvláštní opatření je nutná při souběžné aplikaci známých inhibitorů izoenzymu CYP3A4 a to z důvodu možného zvýšení systémové expozice flutikason-propionátu.

### Eliminace

Dispozice flutikason-propionátu je charakterizována vysokou plazmatickou clearance (1 150 ml/min) a terminálním poločasem přibližně 8 hodin. Renální clearance flutikason-propionátu je zanedbatelná (menší než 0,2 %), renální clearance metabolitu je menší než 5 %.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Při testech toxicity se projeví pouze účinky typické pro silně působící kortikosteroidy, a to jen u dávek výrazně převyšujících dávky doporučené k terapeutickým účelům. Opakovanými testy toxicity, studiemi reprodukce nebo studiemi teratogenity se žádné jiné účinky neprokázaly.

Flutikason-propionát u hlodavců nevykazuje *in vitro* a *in vivo* mutagenní aktivitu ani onkogenní potenciál. V experimentálních modelech se přípravek osvědčil jako nedráždicí a nealergizující látka.

U širokého spektra živočišných druhů vystavených denně po dobu dvou let velmi vysokým koncentracím freony neobsahujících propelentu (HFA134a), nebyl prokázán toxický účinek ani dávek převyšujících dávky, kterým by byli pravděpodobně vystaveni pacienti.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Norfluran

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Přípravek uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem a přímým světlem.

Stejně jako u většiny léčivých přípravků v tlakových obalech se terapeutický efekt přípravku může snížit, je-li tlaková nádobka studená.

Tlakový obal. Nevystavujte teplotám vyšším než 50 °C. Tlaková nádobka se nesmí rozebírat, propichovat, deformovat silou ani spalovat (odhazovat do ohně), a to ani když je zdánlivě prázdná.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníková tlaková nádobka uzavřená dávkovacím ventilem vložená do rozprašovače, krabička.

Velikost balení:

Flixotide Inhaler N 50 mikrogramů suspenze k inhalaci v tlakovém obalu: 120 odměřených dávek (jedna dávka obsahuje 50 mikrogramů léčivé látky).

Flixotide Inhaler N 125 mikrogramů suspenze k inhalaci v tlakovém obalu: 60 nebo 120 odměřených dávek (jedna dávka obsahuje 125 mikrogramů léčivé látky).

Flixotide Inhaler N 250 mikrogramů suspenze k inhalaci v tlakovém obalu: 60 nebo 120 odměřených dávek (jedna dávka obsahuje 250 mikrogramů léčivé látky).

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokyny k použití flutikason-propionátu v inhalační formě.

### *Testování inhalátoru*

Před prvním použitím inhalátoru nebo v případě, že nebyl týden nebo ještě déle používán, se lehkým tlakem sejmou kryt náustku, inhalátorem se důkladně zatřepe a vypuštěním dvou dávek do vzduchu se ověří, že opravdu funguje.

### *Použití inhalátoru*

1. Pacienti mírným tlakem a stisknutím sejmou kryt náustku.
2. Pacienti by měli ověřit, zda je inhalátor z vnitřní i vnější strany, včetně náustku čistý bez uvolněných částí.
3. Pacienti dobře protřepou inhalátor a znovu se ujistí, že nedošlo k uvolnění žádných částí, a že obsah inhalátoru byl opravdu dobře protřepán.
4. Pacienti uchopí inhalátor ve svislé poloze dnem nahoru a náustkem dolů. Palec položí pod náustkem a prsty na horní straně tak, aby bylo možné stlačovat dno nádobky.
5. Pacienti co nejlouběji vydechnou, ale jen tak, aby to pro ně bylo pohodlné. Pak vloží náustek do úst mezi zuby a sevrou rty tak, aby se náustek skusem nepoškodil. Pacienti musí být poučení, že se do náustku nekouše.
6. Jakmile se začne vdechovat ústy, pacienti pevně stisknou dno (horní část inhalátoru), a tím uvolní dávku přípravku. Přitom pokračují v soustavném hlubokém nádechu.
7. Zatímco zadržují dech, pacienti vyjmou inhalátor z úst a uvolní tlak na horní část inhalátoru. Pacienti pokračují v zadržování dechu, co nejdéle je to pro ně pohodlné.
8. Pokud se má aplikovat další dávka, pacienti drží inhalátor ve svislé poloze a vyčkají asi půl minuty, než začnou opakovat postup podle bodů 3 až 7.
9. Později pacienti vypláchnou ústa vodou a pak vodu vyplivnou.
10. Pacienti ihned po podání dávky pevně nasadí kryt náustku zpět. Ve správné pozici klapne. Nasazení nevyžaduje užití nadměrné síly.

### *Důležité upozornění*

S kroky 5, 6 a 7 se nesmí spěchat. Je důležité, aby se těsně před uvedením inhalátoru do chodu začalo s co nejpomalejším vdechem.

Je vhodné nacvičit si celý postup před zrcadlem. Pokud je vidět “mlha” vycházející z horní části inhalátoru nebo kolem úst, mělo by se začít znovu od bodu 2.

Pokud Vám lékař doporučí odlišný postup k použití inhalátoru, musíte jej důsledně dodržovat. Máte-li nějaké potíže, ihned o nich informujte svého lékaře.

### *Čištění*

Inhalátor by se měl čistit minimálně jednou týdně.

1. Sejměte kryt náustku.
2. Nikdy nevyjímejte kovovou nádobku z umělohmotného pláště.
3. Náustek otřete zevnitř i zvenku suchým čistým hadříkem nebo kapesníkem. Stejně tak otřete umělohmotný plášť inhalátoru.
4. Nasadte zpět kryt náustku.

**KOVOVOU NÁDOBKU NEPONOŘUJTE DO VODY.**

### *Děti*

Malé děti musí inhalovat pod dohledem dospělé osoby. Je nutné dítě povzbuzovat při výdechu a připravit inhalátor k nádechu. Tyto činnosti musí děti provádět spolu s dospělou osobou. Starší děti nebo oslabené osoby by měly inhalátor držet oběma rukama. Inhalátor se uchopí pod náustkem mezi dva prsty a palec se položí na dno nádobky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

50 mikrogramů: 14/066/00-C,  
125 mikrogramů: 14/058/00-C,  
250 mikrogramů: 14/059/00-C.

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 2.2.2000  
Datum posledního prodloužení registrace: 21.3.2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

19. 8. 2021