

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Flixotide Diskus 100 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci
Flixotide Diskus 250 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci
Flixotide Diskus 500 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Flutikason-propionát, 100 mikrogramů v jedné inhalační dávce.
Flutikason-propionát, 250 mikrogramů v jedné inhalační dávce.
Flutikason-propionát, 500 mikrogramů v jedné inhalační dávce.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna inhalační dávka přípravku obsahuje až 12,5 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy, která obsahuje malé množství mléčné bílkoviny).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Dávkovaný prášek k inhalaci.
Bílý prášek.

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.

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 slábne, 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.

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.

Flixotide Diskus není dostupný v nejnižší síle 50 mikrogramů. V této síle je na trhu dostupný jiný léčivý přípravek s obsahem flutikason-propionátu, a to v lékové formě suspenze k inhalaci v tlakovém obalu.

- **Dávkování u dětí mladších než 4 roky**

Tento inhalační prostředek se nedoporučuje používat pro věkovou skupinu dětí mladších než 4 roky.

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).

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.

K zajištění této dávky jsou vhodné pouze přípravky obsahující 250 nebo 500 mikrogramů léčivé látky.

- **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 beta₂-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 zintenzívnění 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 přípravek.

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 aplikovaným léčivem.

Terapie flutikason-propionátem se nemá náhle přerušit.

Velmi vzácně došlo ke zvýšení krevní hladiny glukózy (viz bod 4.8), proto by se podání pacientům s anamnézou diabetes mellitus 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 CHOPN.

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 zvaženo 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.

Pomocné látky

Flixotide Diskus obsahuje laktózu. Není pravděpodobné, že by malé množství (viz bod 2) laktózy v jedné inhalační dávce způsobilo problémy pacientům s nesnášenlivostí laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Pomocná látka laktóza obsahuje malé množství mléčné bílkoviny, která může způsobit alergickou reakci.

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 studii 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.

Očekává se, že souběžná léčba s inhibitory CYP3A, včetně léčivých přípravků obsahujících kobicistat, zvyšuje riziko systémových nežádoucích účinků. Je nutné vyvarovat se 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 omezená 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-propionátu 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, která vyvolala 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 užívání 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 frekvence 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 $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) včetně jednotlivých hlášených případů 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 (viz také bod 4.4).

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 vykloktání vodou.

Velmi vzácné: Paradoxní bronchospasmus (viz bod 4.4).

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: Pohmožděniny.

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

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 a jeho 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 stupeň hypersenzitivity. Tyto poznatky mohou významně přispět ke zlepšení kvality života.

Studie TORCH (Towards a Revolution in COPD Health)

TORCH byla tříletá klinická studie hodnotící účinek léčby salmeterolem/flutikason-propionátem Diskus 50/500 mikrogramů podávaným dvakrát denně, 50 mikrogramy salmeterolu v Diskusu dvakrát denně, 500 mikrogramy flutikason-propionátu v Diskusu dvakrát denně nebo placebo na úmrtnost z jakékoliv příčiny u pacientů s CHOPN. Pacienti se středně těžkou až těžkou formou CHOPN s úvodní (prebronchodilatační) $FEV_1 < 60\%$ náležitě hodnoty byli randomizováni k dvojité zaslepené medikaci. V průběhu studie byla pacientům povolena obvyklá léčba CHOPN s výjimkou jiných inhalačních kortikosteroidů, bronchodilatací s dlouhodobým účinkem a dlouhodobého podávání systémových kortikosteroidů. Stav přežití byl zjišťován po 3 letech u všech pacientů bez ohledu na ukončení léčby zahrnuté do studie. Primárním výsledkem byla redukce úmrtnosti z jakékoliv příčiny po 3 letech u salmeterolu/flutikason-propionátu proti placebo.

	Placebo n = 1 524	Salmetero 150 n = 1 521	Flutikason- propionát n = 1 534	Salmeterol/ flutikason-propionát 50/500 n = 1 533
Úmrtnost z jakékoliv příčiny po 3 letech				
Počet úmrtí (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Poměrné riziko proti placebo (kortikosteroidy) p hodnota	Neuplatňuje se	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 ¹
Poměrné riziko přípravku Seretide	Neuplatňuje se	0,932 (0,77; 1,13)	0,774 (0,64; 0,93)	Neuplatňuje se

50/500 proti složkám (kortikosteroidy) p hodnota		0,481	0,007	
--	--	-------	-------	--

1. Nesignifikantní p hodnota byla přizpůsobená pro dvě průběžné analýzy srovnání primární účinnosti z long-rank analýzy stratifikované podle kuřáctví.

Salmeterol a flutikason-propionát (FP) snížily riziko úmrtí o 17,5 % kdykoliv během 3 let ve srovnání s placebem [poměrné riziko 0,825 (95% CI: 0,68; 1,00; $p = 0,052$); vše přizpůsobené prozatímním analýzám]. Došlo k 12% snížení rizika úmrtí kdykoliv během 3 let z jakýchkoliv příčin u salmeterolu ve srovnání s placebem ($p = 0,180$) a k 6% zvýšení u flutikason-propionátu ve srovnání s placebem ($p = 0,525$).

Podpůrná analýza používající Coxův model poměrného rizika udala poměrné riziko 0,811 (95% CI 0,670; 0,982; $p = 0,031$) pro salmeterol-FP versus placebo, který představuje 19% snížení rizika úmrtí po dobu 3 let. Model bral v úvahu další faktory (kouření, věk, pohlaví, oblast, bazální FEV₁ a index tělesné hmoty). Nebylo prokázáno, že by se účinek léčby měnil dle těchto faktorů.

Podíl pacientů, kteří zemřeli během 3 let z důvodů vztahujících se k CHOPN, byl 6 % u placeba a 6,1 % u salmeterolu, 6,9 % flutikason-propionátu a 4,7 % u salmeterol-FP.

Salmeterol-FP tak snížil výskyt středních až těžkých exacerbací o 25 % (95% CI: 19 % až 31 %; $p < 0,001$) ve srovnání s placebem. Salmeterol-FP snižoval počet exacerbací o 12 % ve srovnání se salmeterolem (95% CI: 5 % až 19 %, $p = 0,002$) a o 9 % ve srovnání s flutikason-propionátem (95% CI: 1 % až 16 %, $p = 0,024$). Salmeterol a flutikason-propionát významně snížily výskyt exacerbací ve srovnání s placebem o 15 % (95% CI: 7 % až 22 %; $p < 0,001$) a o 18 % (95% CI: 11 % až 24 %; $p < 0,001$).

Kvalita života vztahující se ke zdravotnímu stavu měřená podle standardizovaného specifického dotazníku SGRQ se zlepšila u všech aktivních léčebných postupů ve srovnání s placebem. Průměrné zlepšení za 3 roky bylo pro salmeterol-FP srovnávané s placebem -3,1 jednotek (95% CI: -4,1 až -2,1; $p < 0,001$), ve srovnání se salmeterolem -2,2 jednotek ($p < 0,001$) a ve srovnání s flutikason-propionátem bylo -1,2 jednotek ($p = 0,017$).

Během tříletého léčebného období byly hodnoty FEV₁ vyšší u pacientů léčených kombinací salmeterol-FP než u pacientů léčených placebem (průměrný rozdíl po dobu 3 let 92 ml, 95% CI: 75 až 108 ml; $p < 0,001$). Salmeterol-FP byly rovněž účinnější ve zlepšení hodnot FEV₁ než salmeterol nebo flutikason-propionát (průměrný rozdíl 50 ml, $p < 0,001$ pro salmeterol a 44 ml, $p < 0,001$ pro FP).

Odhadovaná tříletá pravděpodobnost výskytu pneumonie hlášené jako nežádoucí příhoda byla 12,3 % u placeba, 13,3 % u salmeterolu, 18,3 % u flutikason-propionátu, 19,6 % u salmeterolu-FP (poměrné riziko pro salmeterol-FP versus placebo: 1,64; 95% CI: 1,33 až 2,01, $p < 0,001$). Nedošlo ke zvýšení úmrtí v souvislosti s pneumonií. Úmrtí během léčby, která byla posuzována jako primární zapříčiněná pneumonií, byla v 7 případech u placeba, 9 u salmeterolu, 13 u flutikason-propionátu a 8 u salmeterolu-FP. Nebyl významný rozdíl v pravděpodobnosti výskytu kostních zlomenin (5,1 % u placeba, 5,1 % u salmeterolu, 5,4 % u flutikason-propionátu a 6,3 % u salmeterolu-FP; poměrné riziko pro salmeterol-FP versus placebo: 1,22; 95% CI: 0,87 až 1,72, $p = 0,248$). Výskyt nežádoucích účinků jako onemocnění očí, porucha kostí a porucha osy HPA byl nízký a nebyl pozorován rozdíl mezi léčbou. U léčených skupin užívajících salmeterol nebyl prokázán zvýšený výskyt kardiálních nežádoucích účinků.

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 % 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 později 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 roste 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 opatrnost 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 při dávkách výrazně převyšujících dávky doporučené k terapeutickým účelům. Opakovanými testy toxicity, studii reprodukce nebo studii teratogenity se žádné jiné účinky neprokázaly.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy (s obsahem mléčných bílkovin).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Přípravek uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Uchovávejte na suchém místě.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek s flutikason-propionátem a laktózou je uložen v blistrovém stripu skládajícím se z tvarované základní fólie a víčka se stahujícím se fóliovým laminátem.

Blistrový strip je vložený v diskovitém plastovém inhaleru s počítadlem dávek. Diskus je zabalen v ochranné hliníkové fólii. Po otevření ochranné hliníkové fólie je nutno ji odstranit.

Velikost balení:

100 mikrogramů: 60 dávek (60x 100 mikrogramů)

250 mikrogramů: 60 dávek (60x 250 mikrogramů)

500 mikrogramů: 60 dávek (60x 500 mikrogramů)

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Jak používat přípravek Flixotide Diskus:

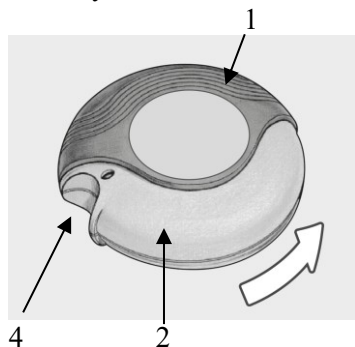
Informace o Vašem Diskusu:

Diskus je inhalační pomůcka z umělé hmoty zabalená v ochranné hliníkové fólii. Fólie poskytuje ochranu proti vlhkosti a má se otevřít, pokud je pacient připraven k prvnímu podání dávky. Jednou otevřená ochranná hliníková fólie se má pak odstranit.

Popis přístroje:

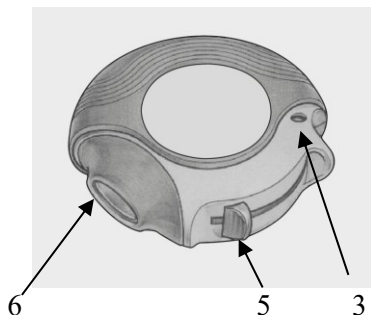
Obrázek 1.

Zavřený Diskus



Obrázek 2.

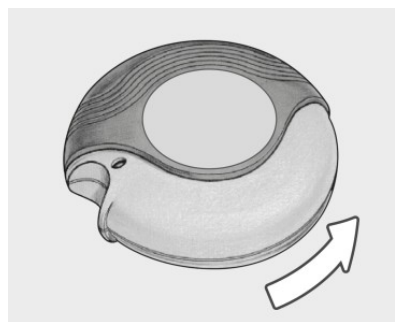
Otevřený Diskus



1. základní část
2. posuvná část
3. počítadlo dávek
4. jezdec
5. posuvná páčka
6. náustek

ZAVŘENO:

Po vynětí Diskusu z krabičky a ochranné hliníkové fólie bude v pozici zavřeno.



OTEVŘENO:

Nová inhalační pomůcka obsahuje 60 dávek tohoto přípravku. Počítadlo dávek ukazuje, kolik jich ještě zbývá.



Každá dávka je přesně odměřena a hygienicky chráněna. Inhalační pomůcka tedy nevyžaduje žádnou údržbu ani opětovné plnění.

Počítadlo dávek umístěné na horní straně ukazuje, kolik dávek ještě zbývá. Číslice 5 až 0 jsou ČERVENÉ, aby byl pacient upozorněn, že zbývá už jen málo dávek.

Používání tohoto přípravku je snadné. Je třeba se řídit následujícími pěti jednoduchými pokyny:

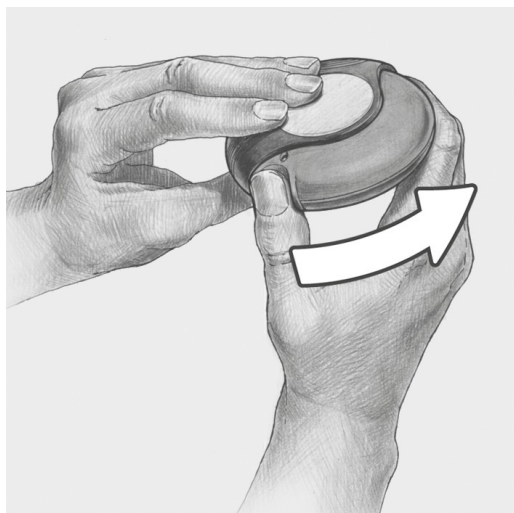
1. Otvírání inhalační pomůcky
2. Nastavení inhalační pomůcky
3. Inhalování
4. Ukončení inhalace
5. Výplach

Jak Diskus pracuje:

Posunutím páčky na inhalační pomůcce se otevře malý otvor v náustku a současně se uvolní dávka a připraví se k vdechnutí. Po zavření inhalační pomůcky se páčka automaticky vrátí do své původní polohy a pomůcka je připravena na další dávku (až bude potřeba). Vnější kryt chrání inhalační pomůcku, pokud se právě nepoužívá.

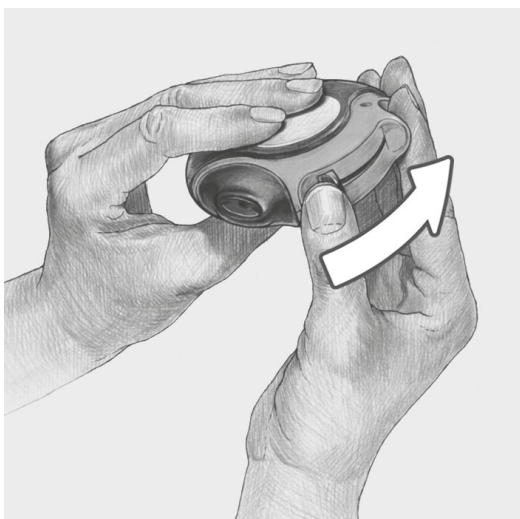
1. Otvírání inhalační pomůcky – jak použít Diskus

Inhalační pomůcka se otevře tak, že vnější kryt zařízení se drží v jedné ruce a palec druhé ruky se vloží do jezdece a zatlačí se co nejvíce dozadu.



2. Nastavení inhalační pomůcky

Inhalační pomůcka se otočí náustkem směrem k pacientovi. Páčka se zatlačí co nejdále směrem od sebe, až cvakne. Pak je Diskus připraven k použití. Po každém zatlačení na páčku je připravena další dávka k vdechnutí. Je to vidět na počítadle dávek. S páčkou se nesmí zbytečně manipulovat, protože se tím uvolní dávka, která se vyplývá bez užitku.



3. Inhalování

Před začátkem vdechování dávky je nutné si pozorně přečíst tuto část textu.

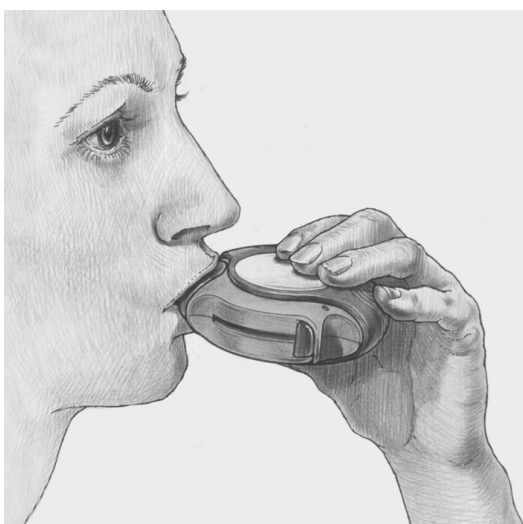
Před přiložením inhalační pomůcky k ústům se musí vydechnout, jak nejvíce to je bez námahy možné. Upozornění - nikdy se nesmí vydechovat do inhalační pomůcky.

Náustek se vloží mezi rty. Začne se ústy, ne nosem, pomalu a zhluboka nadechovat přes inhalační pomůcku.

Inhalační pomůcka se odloží.

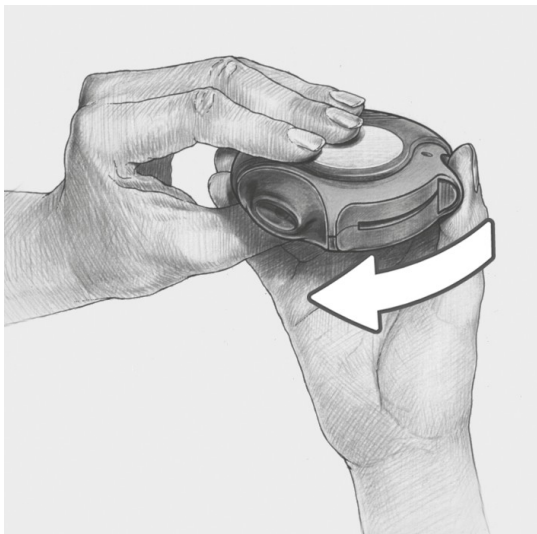
Dech se zadrží asi na 10 sekund nebo na tak dlouho, jak je to bez námahy možné. Pomalu se vydechne.

Chuť prášku, ani jeho přítomnost na jazyku nemusí být cítit, i když byl Diskus použit správně.



4. Ukončení inhalace

Inhalační pomůcka se zavře tak, že se palec vloží do jezdce a posune se jím co nejvíce směrem k sobě. Při zavření je slyšet zaklapnutí. Páčka se automaticky vrátí do původní polohy a pomůcka je znovu připravena k aplikaci další dávky.



5. Výplach

Poté se vypláchnou ústa vodou a voda se vyplivne.

Pokud se užívají dvě dávky, musí se inhalační pomůcka zavřít a pak se opakují všechny uvedené kroky 1 - 4.

Upozornění

- Přípravek Flixotide Diskus se musí uchovávat v suchu.
- Pokud se přípravek Flixotide Diskus nepoužívá, nechává se inhalační pomůcka zavřená.
- Nikdy se do inhalační pomůcky nesmí vydechovat.
- Dávka se uvolní pouhým posunutím páčky tehdy, když je pacient připraven k užití dávky.
- Nepřekračovat stanovené dávky. Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irsko
D24 YK11

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

100 mikrogramů: 14/074/00-C
250 mikrogramů: 14/075/00-C
500 mikrogramů: 14/076/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 2. 2000
Datum posledního prodloužení registrace: 27. 10. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 11. 2025