

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flixotide, 250 µg/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka inhalacyjna zawiera 250 mikrogramów *Fluticasoni propionas* (flutykazonu propionianu, mikronizowanego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Flixotide, 250 µg/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina jest wskazany do stosowania w:

##### A. astmie oskrzelowej - zapobiegawczo:

- astma łagodna - u pacjentów, którzy wymagają codziennego objawowego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela;
- astma umiarkowana - niestabilna lub nasilająca się astma, mimo regularnego stosowania leków zapobiegających napadom astmy lub tylko rozszerzających oskrzela;
- astma ciężka - u pacjentów z ciężką postacią przewlekłej astmy oskrzelowej oraz wymagających stosowania doustnych steroidów w celu opanowania objawów astmy. Rozpoczęcie stosowania wziewnego flutykazonu propionianu u wielu osób pozwala zmniejszyć dawki albo całkowicie odstawić steroidy stosowane doustnie.

##### B. przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP):

Flutykazonu propionian wskazany jest w leczeniu POChP, w skojarzeniu z długo działającym beta<sub>2</sub>-agonistą, takim jak salmeterol.

Do stosowania w tym wskazaniu odpowiedni jest tylko Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina o mocy 250 µg/dawkę inhalacyjną.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Flixotide, aerozol inhalacyjny jest przeznaczony wyłącznie do podawania wziewnego.

W celu ułatwienia stosowania produktu leczniczego oraz zapobiegania ewentualnym objawom niepożądanym w obrębie jamy ustnej i gardła pacjentom leczonym steroidami wziewnymi, zwłaszcza osobom, które mają trudności ze skoordynowaniem wdechu z uwalnianiem produktu leczniczego z inhalatora (np. dzieciom i pacjentom w podeszłym wieku) zaleca się stosowanie komory inhalacyjnej.

Pacjentów należy poinformować o profilaktycznym zastosowaniu flutykazonu propionianu oraz o tym, że produkt leczniczy należy stosować regularnie, nawet jeśli objawy choroby ustąpiły.

Działanie terapeutyczne występuje w ciągu 4 do 7 dni.

Jeżeli pacjent zauważy, że leczenie krótko działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela przestaje być skuteczne lub w przypadku, gdy potrzebuje więcej inhalacji niż zazwyczaj, powinien poddać się kontroli lekarskiej.

### **Astma:**

#### ***Dorośli i dzieci w wieku powyżej 16 lat:***

od 100 µg do 1000 µg dwa razy na dobę.

Początkowa dawka produktu leczniczego zależy od stopnia nasilenia choroby:

- astma łagodna: 100 µg do 250 µg dwa razy na dobę;
- astma umiarkowana: 250 µg do 500 µg dwa razy na dobę;
- astma ciężka: 500 µg do 1000 µg dwa razy na dobę.

Dawkę flutykazonu propionianu należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta. Należy stosować najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów.

Po wystąpieniu poprawy należy dążyć do zmniejszenia dawki, aż do najmniejszej dawki, zapewniającej skuteczną kontrolę astmy.

### **Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP):**

#### ***Dorośli:***

500 µg dwa razy na dobę, w skojarzeniu z długo działającym beta<sub>2</sub>-agonistą, takim jak salmeterol. Do podania tej dawki odpowiedni jest tylko Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina o mocy 250 µg/dawkę inhalacyjną.

Lek musi być stosowany codziennie dla uzyskania optymalnej korzyści, co może potrwać od trzech do sześciu miesięcy. W razie braku poprawy, pacjenta należy poddać ponownej ocenie klinicznej.

#### ***Specjalne grupy pacjentów:***

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

### **Instrukcja użycia:**

Pacjent powinien być dokładnie poinstruowany, jak prawidłowo używać inhalator (patrz: Ulotka dla pacjenta).

1. Pacjent powinien zdjąć nasadkę z ustnika inhalatora przez delikatne naciśnięcie boków nasadki i sprawdzić czy ustnik jest czysty na zewnątrz i wewnątrz.
2. Pacjent powinien energicznie wstrząsnąć inhalatorem, aby upewnić się, że przypadkowe zanieczyszczenia są usunięte oraz że zawartość inhalatora jest równomiernie wymieszana. Przed pierwszym użyciem inhalatora lub jeśli inhalator nie był używany przez tydzień lub dłużej, pacjent powinien uwolnić dwie dawki w powietrze, aby upewnić się, że inhalator działa prawidłowo.
3. Pacjent powinien trzymać inhalator palcami i kciukiem, z kciukiem na podstawie inhalatora, pod ustnikiem.
4. Pacjent powinien wykonać spokojnie głęboki wydech, włożyć ustnik do ust i objąć go szczelnie wargami. Pacjent powinien być poinstruowany, że nie należy gryźć ustnika.
5. Natychmiast po rozpoczęciu wdechu przez usta pacjent powinien nacisnąć inhalator w celu uwolnienia dawki produktu leczniczego Flixotide, aerozol inhalacyjny, a następnie kontynuować spokojny, głęboki wdech.

6. Wstrzymać oddech, wyjąć inhalator z ust i zdjąć palec z nasady inhalatora. Wstrzymanie oddechu powinno trwać kilka sekund lub tyle, żeby nie powodowało to uczucia dyskomfortu, po czym należy wykonać spokojny wydech.
7. Jeżeli potrzebna jest ponowna inhalacja produktu leczniczego, trzeba odczekać około pół minuty przed powtórzeniem czynności opisanych w punktach 2 do 6.
8. Po inhalacji pacjent zawsze powinien założyć nasadkę na ustnik dociskając ją do właściwej pozycji, aby zapobiec dostawaniu się do niego kurzu. Nie dociskać nasadki na siłę.

**Ważne:**

Nie należy przyspieszać czynności wymienionych w punktach 5, 6 i 7. Ważne jest, aby rozpocząć powolne oddychanie, tak wolne, jak tylko jest to możliwe jeszcze przed użyciem inhalatora. Pacjent powinien poćwiczyć wykonanie pierwszych kilka inhalacji przed lustrem. W przypadku zauważenia „mgiełki” unoszącej się z góry inhalatora lub kącików ust, inhalację należy rozpocząć ponownie.

**Czyszczenie inhalatora:**

Aby zapobiec blokowaniu się inhalatora, należy go czyścić przynajmniej raz na tydzień. Aby oczyścić inhalator:

- Zdjąć nasadkę z ustnika.
- Nie wyjmować inhalatora z plastikowej obudowy w czasie czyszczenia ani w innych sytuacjach.
- Oczyścić ustnik wewnątrz i z zewnątrz oraz plastikową obudowę z zewnątrz suchą ściereczką lub chusteczką.
- Założyć nasadkę na ustnik.

Pacjenci nie mogą zanurzać metalowego pojemnika w wodzie.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Ciężka astma wymaga regularnego kontrolowania obejmującego badania czynnościowe płuc, ze względu na ryzyko ciężkich napadów astmy, a nawet śmierci.

Zwiększenie częstości stosowania krótko działających wziewnych agonistów receptora beta<sub>2</sub> w celu złagodzenia objawów świadczy o pogorszeniu kontroli choroby. W takich przypadkach należy zweryfikować leczenie takiego pacjenta.

Należy rozważyć zwiększenie dawek leków przeciwzapalnych (tzn. zwiększenie dawek wziewnych kortykosteroidów lub wprowadzenie do leczenia kortykosteroidów doustnych). Ciężkie zaostrzenia astmy należy leczyć według ogólnie przyjętych zasad.

Nagle i szybko postępujące nasilenie objawów astmy oskrzelowej jest stanem mogącym stanowić zagrożenie życia i należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów. U pacjentów z ryzykiem takiego przebiegu choroby należy codziennie wykonywać pomiary szczytowego przepływu wydechowego.

Flutykazonu propionian nie służy do przerywania napadów duszności, lecz do długotrwałego leczenia. W celu przerywania ostrego napadu astmy konieczne jest zastosowanie szybko i krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela.

Podobnie jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, z gwałtownym wystąpieniem świstów bezpośrednio po przyjęciu leku. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Flixotide, niezwłocznie zastosować szybko działający,

wziwny lek rozszerzający oskrzela, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych, szczególnie, gdy leki te są stosowane w dużych dawkach przez długi okres. Wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego stosowania kortykosteroidów (patrz punkt 4.9). Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości i rzadziej, szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję (szczególnie u dzieci). Dlatego ważne jest, aby dawkę kortykosteroidu wziewnego zmniejszyć do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów (patrz punkt 4.8).

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych może powodować zahamowanie czynności kory nadnerczy i ostry przełom nadnerczowy. Dzieci i młodzież w wieku poniżej 16 lat, przyjmujące większe od zarejestrowanych dawki flutykazonu propionianu (zwykle  $\geq 1000$   $\mu\text{g}$  na dobę), stanowią grupę szczególnego ryzyka. Sytuacje, w których może wystąpić ostry przełom nadnerczowy związane są z takimi stanami, jak: uraz, zabieg chirurgiczny, zakażenie lub szybkie zmniejszenie dawki leku. Objawy nie są zazwyczaj charakterystyczne i mogą to być: utrata łaknienia, bóle brzucha, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, splątanie, hipoglikemia i drgawki. W okresie narażenia na stres lub przed planowanym zabiegiem chirurgicznym należy rozważyć dodatkowe doustne podanie kortykosteroidów.

Zaleca się, aby w czasie długotrwałego leczenia wziewnym kortykosteroidem regularnie kontrolować wzrost u dzieci. Jeżeli stwierdza się spowolnienie wzrostu, należy zweryfikować leczenie i zmniejszyć dawkę wziewnego kortykosteroidu, jeśli to możliwe, do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę astmy. Ponadto należy rozważyć skierowanie pacjenta do pediatry pulmonologa.

Ze względu na możliwość zaburzenia czynności nadnerczy pacjenci, u których leki steroidowe stosowane doustnie zamieniane są na podawany wziewnie flutykazonu propionian powinni pozostawać pod specjalną opieką, a czynność kory nadnerczy powinna być systematycznie monitorowana.

Po wprowadzeniu do leczenia wziewnego flutykazonu propionianu zmniejszanie dawek steroidów doustnych powinno odbywać się stopniowo, a pacjentów należy poinformować, aby mieli przy sobie dokument informujący o konieczności podania dodatkowych steroidów działających ogólnie w sytuacji stresu (kartę steroidową).

Zmniejszanie dawki steroidu doustnego należy rozpocząć po tygodniu jednoczesnego stosowania flutykazonu propionianu. Zmniejszanie dawki należy prowadzić w odstępach nie krótszych niż tygodniowych. Dawki podtrzymujące wynoszące 10 mg na dobę lub mniejsze, w przeliczeniu na prednizolon, należy zmniejszać nie szybciej niż o 1 mg na dobę w odstępach tygodniowych. Dla dawek podtrzymujących prednizolonu większych niż 10 mg na dobę może być właściwe ostrożne zmniejszanie dawki o więcej niż 1 mg na dobę w odstępach tygodniowych.

U niektórych pacjentów, w czasie zmniejszania dawek steroidów doustnych, występują nieswoiste objawy złego samopoczucia, nawet mimo poprawy czynności układu oddechowego. Tych pacjentów należy zachęcać do kontynuowania leczenia flutykazonu propionianem i zmniejszania dawek steroidów doustnych, jeżeli nie ma obiektywnych objawów niewydolności kory nadnerczy.

Pacjenci, którzy zaprzestali stosowania steroidów doustnych, a nadal występują u nich objawy zaburzenia czynności kory nadnerczy, powinni mieć przy sobie dokument informujący o konieczności dodatkowego podania steroidów o działaniu ogólnym w przypadku stresu, np. nasilenia astmy, zakażeń w klatce piersiowej, ciężkich współistniejących chorób, zabiegów chirurgicznych, urazów, itp.

Zastąpienie lekami wziewnymi steroidów działających ogólnoustrojowo może także ujawnić objawy alergii, takie jak alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa lub wyprysk, które wcześniej były leczone lekami steroidowymi o działaniu ogólnym.

Nie należy nagle przerywać leczenia flutykazonu propionianem.

Podczas stosowania flutykazonu propionianu bardzo rzadko zgłaszano przypadki zwiększenia stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8) i należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt leczniczy pacjentom z cukrzycą w wywiadzie.

Podobnie jak w przypadku innych wziewnych kortykosteroidów, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z aktywną lub przebytą gruźlicą płuc.

W okresie po wprowadzeniu do obrotu, donoszono o występowaniu klinicznie istotnych interakcji u pacjentów otrzymujących flutykazonu propionian i rytonawir, co prowadziło do wystąpienia ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania flutykazonu propionianu z rytonawirem, chyba że potencjalna korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów. Podczas jednoczesnego stosowania flutykazonu propionianu z innymi silnymi inhibitorami CYP3A może również zwiększyć się ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Możliwość zaburzenia czynności kory nadnerczy należy zawsze uwzględnić w stanach nagłych, w tym przed zabiegami chirurgicznymi i sytuacjach związanych ze stresem, szczególnie u pacjentów przyjmujących duże dawki przez długi okres. Należy rozważyć dodatkowe podawanie kortykosteroidów odpowiednie dla stanu klinicznego (patrz punkt 4.9).

#### Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

Pacjentów należy poinstruować, jak właściwie stosować inhalator. Technikę inhalacji należy sprawdzać, aby zapewnić optymalne dostarczenie wdychanego produktu leczniczego do płuc. Podczas inhalacji pacjent powinien siedzieć lub stać. Inhalator został zaprojektowany do używania w pozycji pionowej.

#### Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza, którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

W normalnych warunkach po podaniu wziewnym, w osoczu krwi występują małe stężenia flutykazonu propionianu w wyniku nasilonego metabolizmu pierwszego przejścia oraz dużego

klirensu osocznego, zależnego od aktywności izoenzymu 3A4 cytochromu P 450 w jelicie i wątrobie. Dlatego znaczące klinicznie interakcje flutykazonu propionianu z innymi lekami są mało prawdopodobne.

Badanie interakcji flutykazonu propionianu podawanego zdrowym ochotnikom wykazało, że rytonawir (bardzo silny inhibitor izoenzymu 3A4 cytochromu P450) może znacznie zwiększać stężenie flutykazonu propionianu w osoczu, w wyniku czego dochodzi do znaczącego zmniejszenia stężenia kortyzolu w surowicy. Po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o przypadkach występowania klinicznie istotnych interakcji u pacjentów otrzymujących rytonawir i donosowo lub wziewnie flutykazonu propionian, powodujących wystąpienie ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania flutykazonu propionianu i rytonawiru, chyba że korzyść z takiego leczenia przewyższa ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów.

W małym badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników ketokonazol (niewiele słabszy od rytonawiru inhibitor CYP3A) spowodował zwiększenie ekspozycji na flutykazonu propionian o 150% po podaniu wziewnym pojedynczej dawki. To spowodowało większe zmniejszenie stężenia kortyzolu w osoczu, w porównaniu do podania samego flutykazonu propionianu. Jednoczesne stosowanie z innymi silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak itrakonazol, może także spowodować zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian i ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Zalecana jest ostrożność i należy unikać, jeśli to możliwe, długotrwałego stosowania z takimi lekami.

Spodziewane jest, że jednoczesne podawanie innych silnych inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Badania wykazały, że inne inhibitory CYP3A4 powodują pomijalne (erytromycyna) i niewielkie (ketokonazol) zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na flutykazonu propionian bez znaczącego zmniejszenia stężenia kortyzolu w surowicy. Należy unikać łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Wpływ na płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu flutykazonu propionianu na płodność samców i samic.

##### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania u kobiet w okresie ciąży.

Stosowanie flutykazonu propionianu u kobiet w ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

W takim przypadku należy stosować najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów.

Wyniki retrospektywnego badania epidemiologicznego nie wskazują na zwiększone ryzyko dużych wad wrodzonych po ekspozycji na flutykazonu propionian w porównaniu do innych kortykosteroidów wziewnych, w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 5.1).

W badaniach wpływu na rozrodczość u zwierząt, wykazano działania charakterystyczne dla glikokortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo tylko w przypadku stężeń przekraczających zalecane wziewne dawki lecznicze; obserwowano wady rozwojowe, między innymi rozszczep podniebienia i wewnątrzmaciczne opóźnienie wzrostu. Jednakże nie wydaje się, aby te wyniki badań na zwierzętach odnosiły się do ludzi stosujących zalecane dawki produktu leczniczego.

##### Karmienie piersią

Przenikanie propionianu flutykazonu do mleka kobiecego nie zostało zbadane. Wykazano obecność flutykazonu propionianu w mleku samic szczurów w okresie laktacji, gdy stężenie leku w osoczu

po podaniu podskórnym było mierzalne. Jednak u pacjentów stosujących wziewnie flutykazonu propionian w zalecanych dawkach, stężenia w osoczu będą prawdopodobnie małe. Stosowanie flutykazonu propionianu u kobiet karmiących piersią należy ograniczyć do przypadków, gdy w opinii lekarza oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla dziecka.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jest mało prawdopodobne, aby flutykazonu propionian wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane są wymienione poniżej w zależności od układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są określone jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), w tym pojedyncze doniesienia i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane występujące bardzo często, często i niezbyt często pochodziły z badania klinicznego. Działania niepożądane występujące rzadko i bardzo rzadko pochodziły z doniesień spontanicznych.

#### **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**

Bardzo często: Kandydoza jamy ustnej i gardła.

U niektórych pacjentów może wystąpić kandydoza jamy ustnej i gardła (pleśniawki). W celu zmniejszenia możliwości wystąpienia kandydozy jamy ustnej i gardła, należy płukać wodą jamę ustną po inhalacji leku. Objawową kandydozę należy leczyć miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi kontynuując leczenie flutykazonu propionianem.

Często: Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP), patrz punkt 4.4.

Rzadko: Kandydoza przełyku.

#### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Reakcje nadwrażliwości z następującymi objawami:

Niezbyt często: Skórne reakcje nadwrażliwości.

Bardzo rzadko: Obrzęk naczynioruchowy (głównie obrzęk twarzy, jamy ustnej i gardła), objawy ze strony układu oddechowego (duszność i (lub) skurcz oskrzeli), reakcje anafilaktyczne.

#### **Zaburzenia endokrynologiczne**

Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują (patrz punkt 4.4):

Bardzo rzadko: Zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma, jaskra.

#### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Bardzo rzadko: Hiperglikemia.

#### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Bardzo rzadko: Niestrawność.

### **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Bardzo rzadko: Bóle stawów.

### **Zaburzenia psychiczne**

Bardzo rzadko: Lęk, zaburzenia snu i zmiany w zachowaniu, w tym nadpobudliwość psychoruchowa i rozdrażnienie (głównie u dzieci).

Częstość nieznana: Depresja i agresja (głównie u dzieci).

### **Zaburzenia oka**

Częstość nieznana: Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4).

### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Często: Chrypka, bezgłos.

U niektórych pacjentów po inhalacji flutykazonu propionianu może wystąpić chrypka. W celu zmniejszenia możliwości wystąpienia chrypki, należy płukać wodą jamę ustną po inhalacji leku.

Bardzo rzadko: Paradoksalny skurcz oskrzeli (patrz punkt 4.4).

Częstość nieznana: Krwawienie z nosa.

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Często: Łatwiejsze siniaczenie.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

## **4.9 Przedawkowanie**

### *Objawy przedmiotowe i podmiotowe*

*Ostre* – Wziewne zastosowanie flutykazonu propionianu w dawkach znacznie większych niż zalecane może powodować przemijające zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Zwykle nie wymaga to specjalnego postępowania, ponieważ czynność nadnerczy powraca do normy po kilku dniach. Może to być zweryfikowane przez oznaczenie stężenia kortyzolu w osoczu.

U tych pacjentów należy kontynuować leczenie wziewnym flutykazonu propionianem w dawkach zapewniających kontrolę astmy.

Długotrwałe leczenie większymi od zarejestrowanych dawkami kortykosteroidów wziewnych może powodować zahamowanie czynności kory nadnerczy. U dzieci przyjmujących większe od

zarejestrowanych dawki flutykazonu propionianu (zwykle 1000 mikrogramów na dobę i więcej) przez długi okres (kilka miesięcy lub lat), odnotowano bardzo rzadkie przypadki ostrego przełomu nadnerczowego. Obserwowane objawy to: hipoglikemia i zaburzenia świadomości i (lub) drgawki. Sytuacje, które potencjalnie mogłyby wywołać ostry przełom nadnerczowy związane są z takimi stanami, jak: uraz, zabieg chirurgiczny, zakażenie lub szybkie zmniejszenie dawki leku.

*Przewlekle* – patrz punkt 4.4: informacje dotyczące ryzyka zahamowania czynności kory nadnerczy. Monitorowanie rezerwy nadnerczowej może okazać się konieczne. Należy kontynuować leczenie wziewnym flutykazonu propionianem w dawkach zapewniających kontrolę astmy.

#### *Leczenie*

Pacjentów otrzymujących dawki większe niż zarejestrowane należy ściśle monitorować, a dawkę należy zmniejszać stopniowo.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych drogą wziewną, glikokortykosteroidy. Kod ATC: R 03 BA 05.

Flutykazonu propionian jest glikokortykosteroidem. Podawany wziewnie w zalecanych dawkach wywiera silne działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, którego wynikiem jest zmniejszenie nasilenia objawów i częstości zaostrzeń astmy oskrzelowej; wywołuje mniej działań niepożądanych niż ogólnie działające kortykosteroidy.

#### **Badanie kliniczne w POChP**

Badanie TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) było 3-letnim badaniem, które miało na celu ocenę wpływu produktu leczniczego Seretide Dysk w dawce 500 µg + 50 µg podawanego 2 razy na dobę, salmeterolu podawanego za pomocą aparatu do inhalacji Dysk w dawce 50 µg 2 razy na dobę, flutykazonu propionianu podawanego za pomocą aparatu do inhalacji Dysk w dawce 500 µg 2 razy na dobę lub placebo na całkowitą śmiertelność pacjentów chorych na POChP. Do badania byli włączeni pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią POChP (początkowa wartość FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku poniżej 60% wartości należnej). Badanie miało charakter podwójnie zaślepiętej próby. W trakcie badania dozwolone było stosowanie rutynowej terapii POChP, z wyjątkiem innych wziewnych glikokortykosteroidów, długo działających β<sub>2</sub>-mimetyków oraz przewlekle podawanych glikokortykosteroidów działających ogólnoustrojowo. Po 3 latach oceniano przeżywalność wszystkich pacjentów z POChP bez względu na to, czy brali oni udział w badaniu, aż do jego zakończenia. Pierwszorzędowym punktem końcowym było zmniejszenie całkowitej śmiertelności w ciągu 3 lat stosowania produktu Seretide w porównaniu do placebo.

	<b>Placebo N = 1524</b>	<b>Salmeterol 50 N = 1521</b>	<b>Flutykazonu propionian 500 N = 1534</b>	<b>Seretide 50 + 500 N = 1533</b>
<b>Całkowita śmiertelność w ciągu 3 lat</b>				
Liczba zgonów (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Hazard względny w porównaniu z placebo (Przedział ufności) wartość p	N/A	0,879 (0,73; 1,06)	1,060 (0,89; 1,27)	0,825 (0,68; 1,00)
Hazard względny Seretide 50 + 500 w porównaniu z salmeterolem i flutykazonu	N/A	0,180	0,525	0,052 <sup>1</sup>
		0,932 (0,77; 1,13)	0,774 (0,64; 0,93)	N/A

propionianem (Przedział ufności)				
wartość p		0,481	0,007	

1. wartość p skorygowana przez dwie przejściowe analizy porównujące pierwotną skuteczność w oparciu o analizę log-rangową po rozdzieleniu na grupy według palenia papierosów.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Seretide zaobserwowano zwiększenie przeżywalności w porównaniu do placebo w 3-letniej obserwacji, jednakże nie osiągnęła ona wartości istotnej statystycznie określonej na poziomie  $p < 0,05$ .

Odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon w ciągu 3 lat z powodu POChP wynosił 6% w grupie otrzymującej placebo, 6,1% w grupie otrzymującej salmeterol, 6,9% w grupie otrzymującej flutykazonu propionian oraz 4,7% w grupie otrzymującej Seretide.

Seretide istotnie zmniejszyła liczbę umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń występujących w ciągu roku w porównaniu do salmeterolu, flutykazonu propionianu i placebo (średnia liczba w grupie otrzymującej Seretide 0,85 w porównaniu do 0,97 w grupie otrzymującej salmeterol, 0,93 w grupie otrzymującej flutykazonu propionian i 1,13 w grupie otrzymującej placebo. Przekłada się to na zmniejszenie częstości występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń o 25% (95% PU: 19% do 31%;  $p < 0,001$ ) w porównaniu do placebo, o 12% w porównaniu do salmeterolu (95% PU: 5% do 19%;  $p = 0,002$ ) i o 9% w porównaniu do flutykazonu propionianu (95% PU: 1% do 16%;  $p = 0,024$ ). Podobnie salmeterol zmniejszył istotnie częstość występowania zaostrzeń o 15% (95% PU: 7% do 22%;  $p < 0,001$ ) w porównaniu do placebo, a flutykazonu propionian znamienne zmniejszył częstość zaostrzeń o 18% (95% PU: 11% do 24%;  $p < 0,001$ ) w porównaniu do placebo.

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza szpitala św. Jerzego (ang. SGRQ - St George's Respiratory Questionnaire) poprawiła się u każdego pacjenta stosującego aktywne leczenie w porównaniu do placebo. Średnia poprawa jakości życia w ciągu 3 lat terapii produktem Seretide wynosiła -3,1 jednostek (95% PU: -4,1 do -2,1;  $p < 0,001$ ) w porównaniu do placebo, -2,2 jednostek ( $p < 0,001$ ) w porównaniu do salmeterolu oraz -1,2 jednostki ( $p = 0,017$ ) w porównaniu do flutykazonu propionianu. Zmniejszenie wartości o 4 jednostki uważane jest za istotne klinicznie.

Oszacowane prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu 3 lat zapalenia płuc, zgłaszanego jako zdarzenie niepożądane, wynosiło w przypadku placebo 12,3%, w przypadku salmeterolu 13,3%, w przypadku flutykazonu 18,3% oraz w przypadku Seretide 19,6%. Hazard względny dla produktu leczniczego Seretide wynosił 1,64 (95% PU: 1,33 do 2,01;  $p < 0,001$ ) w porównaniu do placebo. Nie stwierdzono zwiększenia liczby zgonów związanych z zapaleniem płuc. Liczba zgonów w trakcie terapii, które zostały zakwalifikowane jako spowodowane przez zapalenie płuc, jest następująca w poszczególnych grupach: placebo – 7, salmeterol – 9, flutykazonu propionian – 13, Seretide – 8. Nie stwierdzono znamiennej różnicy w prawdopodobieństwie złamania kości (5,1% w przypadku placebo, 5,1% w przypadku salmeterolu, 5,4% w przypadku flutykazonu propionianu i 6,3% w przypadku produktu leczniczego Seretide; hazard względny w przypadku produktu leczniczego Seretide w porównaniu do placebo 1,22, 95% PU: 0,87 do 1,72,  $p = 0,248$ ).

Badania kliniczne kontrolowane placebo, trwające 6 i 12 miesięcy, wykazały, że regularne stosowanie produktu leczniczego Seretide 500 µg + 50 µg poprawia czynność płuc, zmniejsza uczucie duszności i zapotrzebowanie na leki stosowane do przerywania napadów duszności.

#### Produkty lecznicze zawierające flutykazonu propionian w leczeniu astmy w czasie ciąży

Obserwacyjne, epidemiologiczne, retrospektywne badanie kohortowe z wykorzystaniem elektronicznej dokumentacji medycznej z Wielkiej Brytanii, zostało przeprowadzone w celu oceny ryzyka wystąpienia dużych wad wrodzonych (ang. major congenital malformations (MCMs)) po ekspozycji na wziewny flutykazonu propionian (FP) lub flutykazonu propionian w skojarzeniu z salmeterolem w pierwszym trymestrze ciąży, w porównaniu z kortykosteroidami wziewnymi innymi niż FP. W badaniu tym nie stosowano porównania z placebo.

W kohorcie astmy liczącej 5 362 ciąż narażonych na wziewne kortykosteroidy, w pierwszym trymestrze, zidentyfikowano 131 zdiagnozowanych MCMs; 1 612 (30%) ciąż było narażonych na FP (sam lub w skojarzeniu z salmeterolem), z których u 42 zdiagnozowano MCMs. Skorygowany iloraz szans dla wystąpienia MCMs zdiagnozowanych w okresie jednego roku wynosił 1,1 (95% CI: 0,5 - 2,3) dla kobiet z astmą umiarkowaną narażonych na ekspozycję na FP w porównaniu do narażonych na ekspozycję na wziewne kortykosteroidy inne niż FP i 1,2 (95% CI: 0,7 - 2,0) dla kobiet z astmą ciężką narażonych na FP w porównaniu do narażonych na ekspozycję na wziewne kortykosteroidy inne niż FP. Nie stwierdzono różnic w ryzyku wystąpienia MCMs po ekspozycji pierwszym trymestrze ciąży na sam FP w porównaniu do ekspozycji na FP w skojarzeniu z salmeterolem. Bezwzględne ryzyko wystąpienia MCMs w całym zakresie ciężkości astmy wynosiło od 2,0 do 2,9 na 100 ciąż narażonych na FP, co jest porównywalne z wynikami badań 15 840 ciąż, w czasie których nie stosowano leczenia astmy, w *General Practice Research Database* (2,8 zdarzeń MCM na 100 ciąż).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Całkowita biodostępność flutykazonu propionianu po podaniu wziewnym u zdrowych osób wynosi około 5-11% dawki nominalnej, w zależności od typu użytego inhalatora. U pacjentów z chorobami obturacyjnymi dróg oddechowych obserwowano mniejszą ekspozycję ogólnoustrojową na stosowany wziewnie flutykazonu propionian.

Wchłanianie ogólnoustrojowe odbywa się głównie z płuc, początkowo jest szybkie, a następnie powolne. Pozostała część wziewnej dawki jest połykana i dostaje się do przewodu pokarmowego, skąd wchłanianie do krążenia ogólnego jest minimalne (<1%) z powodu słabej rozpuszczalności leku w wodzie i metabolizmu pierwszego przejścia. Istnieje liniowa zależność pomiędzy dawką leku a ekspozycją ogólnoustrojową.

87-100% dawki doustnej jest wydalane z kałem, do 75% w postaci niezmienionej, także w postaci nieczynnego metabolitu.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne wykazały, że flutykazonu propionian wywołuje jedynie działania typowe dla swojej grupy leków i to w dawkach znacznie większych niż stosowane leczniczo.

Nie stwierdzono dodatkowych działań zarówno w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, jak i w badaniach dotyczących działania teratogennego i wpływu na rozrodczość.

Flutykazonu propionian nie ma działania mutagennego *in vitro* i *in vivo*, nie wykazuje również działania rakotwórczego u gryzoni. W badaniach na zwierzętach nie wykazuje działania drażniącego ani nie wywołuje reakcji nadwrażliwości.

Nośnik bezfreonowy HFA 134a, stosowany u wielu gatunków zwierząt przez okres 2 lat w bardzo dużych stężeniach pary, znacznie przekraczających stężenia, na które narażeni są pacjenci, nie wykazywał działania toksycznego, w tym nie wykazywał wpływu na reprodukcję ani na rozwój zarodka i płodu.

Zastosowanie jako nośnika HFA 134a nie zmieniło profilu toksyczności flutykazonu propionianu w porównaniu do produktów leczniczych zawierających nośnik freonowy.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

1,1,1,2-tetrafluoroetan (HFA 134a).

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie odnotowano.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze do 30°C.

Nie zamrażać.

Pojemnik zawiera zawiesinę pod ciśnieniem. Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C, chronić przed bezpośrednim działaniem promieni słonecznych. Pojemnika nie należy dziurawić, uszkadzać, palić, nawet jeśli wydaje się, że jest pusty.

Tak jak w przypadku większości leków stosowanych wziewnie w pojemnikach pod ciśnieniem, skuteczność produktu leczniczego może być mniejsza, jeśli inhalator jest zimny.

Bezpośrednio po inhalacji należy założyć nasadkę na ustnik. Nie dociskać nasadki na siłę.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

60 lub 120 dawek leku w pojemniku aluminiowym, zamkniętym zastawką dozującą, zaopatrzonym w plastikowy dozownik w tekturowym pudełku.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

8515

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29-12-2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20-12-2010

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**