

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flurhinal, 125 mikrogramów/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina

Flurhinal, 250 mikrogramów/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka odmierzona (dawka wydostająca się z zaworu) zawiera odpowiednio 125 mikrogramów albo 250 mikrogramów flutykazonu propionianu. Odpowiada to dawce dostarczonej (dawce wydostającej się z ustnika) wynoszącej odpowiednio 110 mikrogramów albo 227 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina.

Biała, jednorodna zawiesina umieszczona w aluminiowym pojemniku z odpowiednim zaworem dozującym i plastikowym ustnikiem. Korpus jest barwy białej, a nasadka — żółtej.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Flurhinal jest wskazany do stosowania w leczeniu astmy oskrzelowej u dorosłych oraz u młodzieży w wieku powyżej 16 lat.

Produkt leczniczy Flurhinal jest ponadto wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) w skojarzeniu z długo działającym beta-mimetykiem (np. salmeterolem).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Flurhinal przeznaczony jest wyłącznie do podawania wziewnego.

Pacjentów należy poinformować, że leczenie wziewne flutykazonu propionianem ma charakter profilaktyczny i że lek ten należy przyjmować regularnie, nawet jeśli objawy choroby ustąpiły. Działanie lecznicze ujawnia się po 4 do 7 dni od rozpoczęcia przyjmowania chociaż częściowy efekt terapeutyczny można zaobserwować już po 24 godzinach u pacjentów, u których nie stosowano wcześniej wziewnych steroidów.

Pacjent powinien zgłosić się do lekarza, jeśli zauważy, że stosowany przez niego krótko działający lek rozszerzający oskrzela przestaje być skuteczny lub jeśli potrzebuje więcej inhalacji niż zazwyczaj.

Każda przepisana dawka, powinna być podana w minimum dwóch inhalacjach.

Pacjentom, którzy mają trudności ze skoordynowaniem wdechu z uwolnieniem produktu leczniczego z inhalatora, zaleca się stosowanie komory inhalacyjnej Volumatic.

Dawkowanie

Astma oskrzelowa

Dawkowanie flutykazonu propionianu należy dostosowywać do indywidualnej reakcji pacjenta.

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 16 lat

100 do 1000 mikrogramów dwa razy na dobę.

Początkowa dawka wziewnego flutykazonu propionianu zależy od stopnia nasilenia choroby:

Astma łagodna: do 250 mikrogramów dwa razy na dobę.

Astma umiarkowana: 250 do 500 mikrogramów dwa razy na dobę.

Astma ciężka: 500 do 1000 mikrogramów dwa razy na dobę.

W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę tę można zwiększać do uzyskania skutecznej kontroli astmy oskrzelowej albo obniżyć do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę astmy oskrzelowej.

Dawkę początkową propionianu flutykazonu można także wyznaczyć jako połowę całkowitej dawki dobowej dipropionianu beklometazonu lub równoważnika, aplikowanego za pomocą inhalatora podającego ściśle odmierzone dawki.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Dorośli

500 mikrogramów dwa razy na dobę w skojarzeniu z długo działającym beta-mimetykiem (np. salmeterolem).

W celu uzyskania optymalnego efektu terapeutycznego produkt leczniczy należy stosować codziennie, przez trzy do sześciu miesięcy. Jeśli po trzech do sześciu miesiącach nie nastąpi poprawa, pacjent powinien zostać poddany ocenie lekarskiej.

Do podawania tej dawki odpowiedni jest wyłącznie inhalator uwalniający dawkę odmierzoną wynoszącą 250 mikrogramów.

Szczególne grupy pacjentów

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ani u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Flurhinal jest zalecany do stosowania w leczeniu astmy oskrzelowej u osób dorosłych oraz u młodzieży w wieku powyżej 16 lat, a także w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) wyłącznie u osób dorosłych.

Sposób podawania

Pacjent powinien zostać dokładnie poinstruowany, jak prawidłowo używać inhalator (patrz ulotka dla pacjenta i instrukcja użycia).

Sprawdzanie inhalatora

- 1 Przed użyciem inhalatora po raz pierwszy należy sprawdzić, czy działa on prawidłowo. Należy zdjąć nasadkę z ustnika inhalatora przez delikatne naciśnięcie boków kciukiem i palcem wskazującym.
- 2 W celu upewnienia się, że inhalator działa, należy nim energicznie wstrząsnąć, skierować ustnik od siebie i nacisnąć pojemnik w celu uwolnienia czterech dawek w powietrze. Jeśli inhalator nie był używany przez pięć dni lub dłużej, należy uwolnić dwie dawki w powietrze.

Używanie inhalatora

Bezpośrednio przed użyciem inhalatora należy zacząć oddychać możliwie najwolniej.

- 1 Inhalator należy używać siedząc prosto lub stojąc.
- 2 Należy zdjąć nasadkę z ustnika inhalatora. Ustnik obejrzeć wewnątrz i na zewnątrz, upewniając się, że jest czysty i nie znajdują się w nim żadne cząstki stałe.
- 3 Należy wstrząsnąć inhalatorem 4 lub 5 razy w celu usunięcia wszelkich cząstek stałych i równomiernego wymieszania zawartości inhalatora.
- 4 Inhalator należy trzymać pionowo z kciukiem na podstawie inhalatora, pod ustnikiem. Wykonać spokojnie głęboki wydech. Nie wykonywać wdechu.
- 5 Należy włożyć ustnik do ust między górne a dolne zęby i objąć go szczelnie wargami. Nie przygryzać ustnika.
- 6 Rozpocząć wdech przez usta. Natychmiast po rozpoczęciu wdechu nacisnąć górną część pojemnika w celu uwolnienia dawki leku. Kontynuować spokojny, głęboki wdech.
- 7 Wstrzymać oddech, wyjąć inhalator z ust i zdjąć palec z górnej nasady inhalatora. Wstrzymanie oddechu powinno trwać kilka sekund lub tak długo, jak to możliwe.
- 8 Jeśli lekarz zalecił dwie inhalacje leku (dwa rozpylenia), wówczas po przyjęciu pierwszej inhalacji należy odczekać około pół minuty, a następnie powtórzyć czynności opisane w punktach od 3 do 7 w celu przyjęcia drugiej inhalacji.
- 9 Po zakończeniu inhalacji jamę ustną należy przepłukać wodą i wodę tę wypłuć.
- 10 Zaraz po użyciu inhalatora należy założyć na ustnik nasadkę, aby zapobiec dostawaniu się do niego kurzu. Nasadkę należy docisnąć zdecydowanym ruchem do właściwej pozycji, co zostanie zasygnalizowane kliknięciem.
- 11 Wszystkie opisane powyżej czynności należy najpierw kilka razy przećwiczyć przed lustrem. Jeśli z górnej części inhalatora lub z kąćków ust będzie wydobywała się mgielka, należy zacząć od początku.
- 12 Starszym dzieciom i osobom o słabych rękach może być łatwiej używać inhalator, jeśli będą go trzymały obiema rękami. W tym celu palce wskazujące obu rąk należy trzymać na górnej części inhalatora, oba kciuki na dolnej jego części, poniżej ustnika. Jeśli powyższe czynności okażą się niewystarczające, wówczas pomocne może okazać się stosowanie komory inhalacyjnej Volumatic. Więcej informacji na ten temat może udzielić lekarz lub farmaceuta.

Czyszczenie inhalatora:

Aby zapobiec zatykaniu się inhalatora, należy go czyścić przynajmniej raz w tygodniu.

Aby oczyścić inhalator:

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

NIE ZANURZAĆ METALOWEGO POJEMNIKA W WODZIE.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na flutykazon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie astmy oskrzelowej należy prowadzić według stopniowanego schematu leczenia, a reakcję pacjenta na leczenie należy monitorować klinicznie i wykonując badania czynnościowe płuc.

Coraz częstsze stosowanie krótko działających β_2 -mimetyków wziewnych w celu łagodzenia objawów astmy oskrzelowej wskazuje na pogarszanie się kontroli choroby. W takich przypadkach należy zweryfikować leczenie takiego pacjenta.

Nagłe i postępujące nasilanie się objawów astmy oskrzelowej jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu i należy wówczas rozważyć zwiększenie dawkowania kortykosteroidów. U pacjentów z ryzykiem wystąpienia takiego przebiegu choroby można zalecić codzienne wykonywanie pomiarów szczytowego przepływu wydechowego.

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

Podobnie jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, zaraz po przyjęciu flutykazonu propionianu może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli objawiający się natychmiastowym nasileniem świszczącego oddechu. Należy wówczas natychmiast zastosować szybko działający wziewny lek rozszerzający oskrzela i przerwać stosowanie flutykazonu propionianu, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

W przypadku braku odpowiedzi na stosowane leczenie lub wystąpienia ciężkiego zaostrzenia astmy należy zwiększyć dawkę wziewnego flutykazonu propionianu i, jeśli to konieczne, włączyć steroidy podawane ogólnie i (lub) antybiotyki w przypadku infekcji.

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.

Należy sprawdzać stosowaną przez pacjenta technikę inhalacji, aby mieć pewność, że pacjent odpowiednio synchronizuje uwolnienie dawki inhalacyjnej z wdechem, gdyż tylko wówczas zapewnione jest optymalne dostarczanie leku do płuc.

Ze względu na możliwość zaburzonej odpowiedzi nadnerczy, pacjenci przechodzący ze stosowania steroidów doustnie na wziewne przyjmowanie propionianu flutykazonu, powinni pozostawać pod szczególną opieką. U tych chorych należy regularnie kontrolować czynność kory nadnerczy.

Po włączeniu wziewnego flutykazonu propionianu odstawianie steroidów stosowanych ogólnie 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).

Podczas stosowania każdego kortykosteroidu wziewnego mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe, szczególnie przy stosowaniu wysokich dawek przez dłuższy czas. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań jest dużo mniejsze niż w przypadku kortykosteroidów doustnych. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, cechy cushingoidalne, zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę, jaskrę lub – rzadziej – szereg objawów psychopatologicznych lub zmiany zachowania, w tym nadaktywność psychoruchową, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję (szczególnie u dzieci). Dlatego ważne jest, aby dawkę kortykosteroidu wziewnego zmniejszyć do najniższej dawki zapewniającej kontrolę objawów astmy oskrzelowej (patrz punkt 4.8).

U dzieci długotrwale leczonych kortykosteroidami wziewnymi zaleca się regularne kontrolowanie wzrostu.

Niektóre osoby mogą wykazywać większą wrażliwość na działanie wziewnego kortykosteroidu niż większość pacjentów.

Zastąpienie steroidów podawanych ogólnie steroidami wziewnymi może ponadto spowodować ujawnienie się chorób alergicznych, takich jak alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa lub wyprysk, które wcześniej kontrolowane były przez steroidy stosowane ogólnie. Wspomniane choroby alergiczne należy wówczas leczyć objawowo lekami przeciwhistaminowymi i (lub) lekami do stosowania miejscowego, w tym steroidami do stosowania miejscowego.

Nie należy nagle przerywać leczenia flutykazonu propionianem.

Jak w przypadku innych kortykosteroidów wziewnych, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z aktywną lub utajoną gruźlicą płuc.

Długotrwałe leczenie wysokimi dawkami kortykosteroidów wziewnych może doprowadzić do zahamowania czynności kory nadnerczy i ostrego przełomu nadnerczowego. Czynniki mogące wywołać ostry przełom nadnerczowy obejmują: uraz, zabieg chirurgiczny, zakażenie lub szybkie zmniejszenie dawki leku. Pojawiające się wówczas objawy są najczęściej nieswoiste i mogą obejmować: jadłowstręt, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, ból głowy,

nudności, wymioty, zaburzenia świadomości, hipoglikemię i drgawki. Możliwość wystąpienia zaburzenia czynności kory nadnerczy należy uwzględnić zarówno w stanach nagłych (internistycznych i chirurgicznych), jak i w codziennych sytuacjach powodujących stres. Należy wówczas rozważyć dodatkowe leczenie kortykosteroidami (patrz punkt 4.9).

Czynność nadnerczy i rezerwa nadnerczowa pozostają zwykle w granicach normy podczas leczenia flutykazonu propionianem w zalecanych dawkach. Korzyści z leczenia wziewnego flutykazonu propionianem obejmują zminimalizowanie zapotrzebowania na steroidy doustne. Możliwość wystąpienia działań niepożądanych związanych z wcześniejszym stosowaniem (na stałe lub w sposób przerywany) steroidów doustnych utrzymuje się jeszcze przez pewien czas po ich odstawieniu. Przed planowymi zabiegami chirurgicznymi może być konieczna konsultacja specjalistyczna w celu oceny stopnia niewydolności kory nadnerczy.

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. Należy w związku z tym unikać jednoczesnego stosowania flutykazonu propionianu z rytonawirem, chyba że potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko związane z wystąpieniem ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów (patrz punkt 4.5).

Podczas stosowania flutykazonu propionianu bardzo rzadko zgłaszano przypadki wzrostu stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8) i fakt ten należy brać pod uwagę, przepisując omawiany produkt leczniczy pacjentom z cukrzycą w wywiadzie.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenie widzenia może 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 (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W normalnych warunkach flutykazonu propionian po podaniu wziewnym osiąga w osoczu niskie stężenie wskutek nasilonego metabolizmu pierwszego przejścia oraz wysokiego klirensu osoczkowego zależnego od aktywności izoenzymu 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4) w jelicie i w wątrobie. Jest zatem mało prawdopodobne, aby flutykazonu propionian wchodził w jakiegokolwiek klinicznie istotne interakcje międzylekowe.

W badaniu interakcji przeprowadzonym z udziałem osób zdrowych stwierdzono, że rytonawir, będący bardzo silnym inhibitorem CYP3A4, może znacznie podwyższać stężenie flutykazonu propionianu w osoczu, prowadząc do znacznego obniżenia stężenia kortyzolu w surowicy. Spodziewane jest, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. 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 glikokortykosteroidów.

Badania wykazały, że inne inhibitory CYP3A4 wywierają nieistotny (erytromycyna) lub niewielki (ketokonazol) wzrost ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian bez znaczącego zmniejszenia stężenia kortyzolu w surowicy. Niemniej należy zachować ostrożność podczas skojarzonego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazolu), gdyż istnieje możliwość zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian.

W badaniu przeprowadzonym z udziałem niewielkiej grupy zdrowych ochotników ketokonazol, inhibitor CYP3A4 o nieco mniejszej sile działania, wywołał zwiększenie ekspozycji na flutykazonu propionian o 150% po podaniu wziewnym pojedynczej dawki. Spowodowało to większe obniżenie stężenia kortyzolu w osoczu niż wywołane podaniem samego flutykazonu propionianu. Jednoczesne stosowanie z innymi silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak itrakonazol, również może spowodować zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian i wzrost ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Zalecana jest ostrożność i unikanie, jeśli to możliwe, długotrwałego stosowania tych leków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania flutykazonu propionianu przez kobiety w ciąży. W badaniach wpływu na rozrodczość u zwierząt, wykazano tylko działania charakterystyczne dla glikokortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo (wady rozwojowe, w tym rozszczep podniebienia i wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu), w przypadku stężeń przekraczających zalecane wziewne dawki lecznicze. W badaniach genotoksyczności nie stwierdzono działania mutagennego.

Jednak podobnie, jak w przypadku innych leków, podawanie flutykazonu propionianu u kobiet w ciąży należy ograniczyć do przypadków, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przewyższa wszelkie potencjalne ryzyko dla płodu.

Wyniki retrospektywnego badania epidemiologicznego nie wskazują na zwiększone ryzyko ciężkich wrodzonych uszkodzeń płodu (MCM- ang. Major Congenital Malformations) podczas stosowania propionianu flutykazonu w trakcie pierwszego trymestru ciąży, w porównaniu do innych wziewnych kortykosteroidów (patrz punkt 5.1).

Karmienie piersią

Nie badano, czy flutykazonu propionian przenika do mleka kobiecego. Wykazano obecność flutykazonu propionianu w mleku samic szczurów w okresie laktacji, gdy stężenie leku w osoczu po podaniu podskórnym było oznaczalne.

Nie można zatem wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać leczenie flutykazonu propionianem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych na temat wpływu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby flutykazon wpływał na płodność kobiet lub mężczyzn (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Flutykazonu propionian nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej wymieniono działania niepożądane w podziale na poszczególne grupy układowo-narządowe oraz kategorie częstości występowania. Poszczególne kategorie częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym

pojedyncze zgłoszenia; oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane zaliczone do kategorii częstości „bardzo często”, „często” i „niezbyt często” zidentyfikowano głównie na podstawie danych z badań klinicznych, natomiast działania niepożądane zaliczone do kategorii częstości „rzadko” i „bardzo rzadko” zidentyfikowano głównie na podstawie danych ze zgłoszeń spontanicznych.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: Kandydoza jamy ustnej i gardła.

Kandydoza jamy ustnej i gardła (pleśniawki) występuje u niektórych pacjentów. Płukanie jamy ustnej wodą po każdorazowym przyjęciu leku może zmniejszyć możliwość wystąpienia tego schorzenia. Objawową kandydozę można leczyć miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi bez konieczności przerywania leczenia flutykazonu propionianem.

Często: Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP).

Rzadko: Kandydoza przełyku.

Zaburzenia układu immunologicznego

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości o następujących objawach:

Niezbyt często: Skórne reakcje nadwrażliwości.

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

Zaburzenia endokrynologiczne

Możliwe działania ogólnoustrojowe (patrz punkt 4.4) obejmują:

Bardzo rzadko: Zespół Cushinga, cechy cushingoidalne (np. zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma, jaskra).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: Hiperglikemia.

Zaburzenia psychiczne

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

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

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Chrypka i (lub) bezgłos.

U niektórych pacjentów przyjmowany wziewnie flutykazonu propionian może wywoływać chrypkę. Możliwość wystąpienia chrypki można zmniejszyć, płucząc jamę ustną wodą zaraz po przyjęciu inhalacji.

Bardzo rzadko: Paradoksalny skurcz oskrzeli.

Podobnie jak w innych lekach podawanych wziewnie, zaraz po przyjęciu flutykazonu propionianu może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli objawiający się natychmiastowym nasileniem świszczącego oddechu. Należy wówczas natychmiast zastosować szybko działający wziewny lek rozszerzający oskrzela i przerwać stosowanie flutykazonu propionianu, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

Częstość nieznana: Krwawienie z nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko: Dyspepsja (niestrawność).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Stłuczenia (siniaki).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: Bóle stawów.

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
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Wziewne zastosowanie w krótkim czasie flutykazonu propionianu w dawkach przekraczających dawki zatwierdzone może prowadzić do przemijającego zahamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Nie wymaga to zwykle podejmowania jakichkolwiek nagłych działań, gdyż z reguły w ciągu kilku dni czynność nadnerczy powraca do normy.

Długotrwałe przyjmowanie dawek przekraczających dawki zatwierdzone może prowadzić do znacznego zahamowania czynności kory nadnerczy. U dzieci długotrwałe (przez kilka miesięcy lub lat) przyjmujących flutykazonu propionian w dawkach przekraczających dawki zatwierdzone (zwykle 1000 mikrogramów na dobę lub więcej) opisywano bardzo rzadko przypadki ostrego przełomu nadnerczowego. Obserwowano następujące objawy: hipoglikemię i jej następstwa w postaci zaburzeń świadomości i (lub) drgawek. Czynniki mogące wywołać

ostry przełom nadnerczowy obejmują: uraz, zabieg chirurgiczny, zakażenie lub szybkie zmniejszenie dawki leku.

Postępowanie

Pacjentów otrzymujących flutykazonu propionian w dawkach przekraczających dawki zatwierdzone należy ściśle monitorować, a dawkę należy obniżać stopniowo.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki wziewne, glikokortykosteroidy, kod ATC: R03BA05

Działanie farmakodynamiczne

Flutykazonu propionian podawany wziewnie w dawkach zalecanych wywiera w obrębie płuc typowe dla glikokortykosteroidów działanie przeciwzapalne, którego wynikiem jest zmniejszenie nasilenia objawów astmy oskrzelowej i częstości występowania jej zaostrzeń, któremu nie towarzyszy występowanie działań niepożądanych stwierdzanych podczas stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów.

Produkty lecznicze zawierające propionian flutykazonu (PF) stosowane w leczeniu astmy podczas ciąży

W celu oceny ryzyka wystąpienia ciężkich wrodzonych uszkodzeń płodu (MCM) w następstwie podawania w pierwszym trymestrze ciąży PF lub salmeterolu w połączeniu z PF, w porównaniu do wziewnych glikokortykosteroidów niezawierających PF, przeprowadzono retrospektywne, epidemiologiczne badanie kohortowe z wykorzystaniem elektronicznych danych z Wielkiej Brytanii. W badaniu nie uwzględniono placebo jako komparatora.

W grupie 5362 ciąż u pacjentek z astmą, którym podawano wziewne glikokortykosteroidy w pierwszym trymestrze ciąży stwierdzono 131 przypadków MCM; w 1612 (30%) przypadkach ciąż u pacjentek, którym podawano PF lub salmeterol w połączeniu z PF stwierdzono 42 przypadki MCM. Iloraz szans dla MCM zdiagnozowanych w ciąży 1 roku był równy 1,1 (95% CI: 0,5 – 2,3) w grupie, w której stosowano PF w porównaniu do grupy pacjentek z umiarkowaną astmą, którym podawano inne niż PF glikokortykosteroidy wziewne. U pacjentek z ciężką astmą iloraz szans był równy 1,2 (95% CI: 0,7 – 2,0). Nie zaobserwowano różnicy ryzyka wystąpienia MCM w grupie, której podawano PF w porównaniu z grupą, której podawano salmeterol w połączeniu z PF w pierwszym trymestrze ciąży. Bezwzględne ryzyko MCM w zależności od ciężkości astmy było równe od 2,0 do 2,9 na 100 ciąż u kobiet, u których stosowano PF. Wyniki te są porównywalne do wyników uzyskanych z analizy 15 840 ciąż u kobiet nie leczonych na astmę – zaobserwowano 2,8 przypadków MCM na 100 ciąż (General Practise Research Database).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

POChP

Badanie TORCH było 3-letnim badaniem klinicznym mającym na celu ocenę wpływu stosowania produktu leczniczego Seretide Diskus 50/500 mikrogramów przyjmowanego dwa razy na dobę, salmeterolu w dawce 50 mikrogramów przyjmowanego dwa razy na dobę z inhalatora Diskus, flutykazonu propionianu w dawce 500 mikrogramów dwa razy na dobę przyjmowanego z inhalatora Diskus oraz placebo na śmiertelność całkowitą u pacjentów chorych na POChP. Do badania włączono pacjentów z POChP z początkową wartością FEV₁

(oznaczoną przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela) wynoszącą <60% wartości należytnej, rozdzielając losowo do badanych grup, w których badany lek stosowany był w warunkach podwójnie ślepej próby. W trakcie udziału w badaniu dozwolone było przyjmowanie przez pacjentów leków rutynowo stosowanych w leczeniu POChP z wyjątkiem innych kortykosteroidów wziewnych, długo działających leków rozkurczających oskrzela i długo działających kortykosteroidów podawanych ogólnie. Po 3 latach u wszystkich pacjentów włączonych do badania (bez względu na to, czy przyjmowali oni badany lek do końca badania, czy przegrali jego przyjmowanie przed ukończeniem badania) oceniono status przeżycia. Głównym punktem końcowym badania było zmniejszenie śmiertelności całkowitej w okresie 3 lat w grupie pacjentów przypisanych do przyjmowania leku Seretide w porównaniu z grupą placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 mikrogramów N = 1521	Flutykazonu propionian 500 mikrogramów N = 1534	Seretide 50/500 N = 1533
Śmiertelność całkowita w okresie 3 lat				
Liczba zgonów (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Ryzyko względne dla porównania z placebo (przedział ufności)	n/d	0,879 (0,73–1,06)	1,060 (0,89–1,27)	0,825 (0,68–1,00)
wartość p		0,180	0,525	0,052 ¹
Ryzyko względne dla porównania Seretide 50/500 z salmeterolem i flutykazonu propionianem (przedział ufności)	n/d	0,932 (0,77–1,13)	0,774 (0,64–0,93)	n/d
wartość p		0,481	0,007	
¹) Wartość p na poziomie nieznamiennym statystycznie po skorygowaniu danych o wyniki dwóch analiz w toku badania dotyczących porównania głównych punktów końcowych skuteczności z analizy log-rank ze stratyfikacją ze względu na palenie tytoniu.				

W grupie pacjentów leczonych produktem Seretide stwierdzono w okresie 3 lat obserwacji większy odsetek przeżyć niż w grupie placebo, jednak różnica ta nie była statystycznie znamienna na przyjętym poziomie $p \leq 0,05$.

W grupie leczonej produktem Seretide średnia liczba umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w okresie jednego roku była znamiennie niższa (0,85) niż w grupie leczonej salmeterolem (0,97), grupie leczonej flutykazonu propionianem (0,93) i grupie otrzymującej placebo (1,13). Przełożyło się to na zmniejszenie częstości występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń o 25% w porównaniu z placebo (95% CI: 19 do 31%; $p < 0,001$), o 12% w porównaniu z salmeterolem (95% CI: 5 do 19%; $p = 0,002$) i o 9% w porównaniu z flutykazonu propionianem (95% CI: 1 do 16%; $p = 0,024$). W porównaniu z placebo: salmeterol istotnie zmniejszał częstość występowania zaostrzeń o 15% (95% CI: 7 do 22%; $p < 0,001$), a propionian flutykazonu — o 18% (95% CI: 11 do 24%; $p < 0,001$).

Jakość życia zależna od stanu zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza SGRQ (ang. St George's Respiratory Questionnaire) uległa poprawie we wszystkich trzech grupach otrzymujących aktywny lek w porównaniu z grupą placebo. Średnia poprawa jakości życia zależnej od stanu zdrowia w okresie 3 lat w grupie leczonej produktem Seretide wyniosła: -3,1 jednostki (95% CI: od -4,1 do -2,1; $p < 0,001$) w porównaniu z grupą placebo, -2,2 jednostki ($p < 0,001$) w porównaniu z grupą leczoną salmeterolem i -1,2 jednostki ($p = 0,017$) w porównaniu z grupą leczoną flutykazonu propionianem. Za klinicznie istotną uważa się poprawę o -4 jednostki.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zapalenia płuc w okresie 3 lat oszacowane na podstawie przypadków zakwalifikowanych jako działanie niepożądane wyniosło w przypadku placebo 12,3%, w przypadku salmeterolu — 13,3%, w przypadku flutykazonu — 18,3%, a w przypadku Seretide — 19,6% [ryzyko względne dla Seretide w porównaniu z placebo: 1,64 (95% CI: 1,33 do 2,01; $p < 0,001$)]. 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 Seretide; ryzyko względne dla Seretide w porównaniu z placebo wyniosł 1,22 (95% CI: 0,87 do 1,72, $p = 0,248$)].

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność bezwzględną flutykazonu propionianu dla każdego z dostępnych typów inhalatorów oszacowano na podstawie porównania danych dotyczących farmakokinetyki propionianu flutykazonu po podaniu wziewnym i po podaniu dożylnym uzyskanych w ramach tych samych lub różnych badań. U zdrowych dorosłych biodostępność bezwzględna flutykazonu propionianu uwalnianego z inhalatora wynosi 10,9%. U chorych na astmę oskrzelową lub POChP stwierdzono mniejszą ekspozycję ogólnoustrojową na podawany wziewnie flutykazonu propionian.

Wchłanianie do krążenia ogólnego odbywa się głównie w płucach i początkowo jest szybkie, a następnie powolne. Choć pozostała część wziewnej dawki jest połykana, to w minimalnym stopniu wchłania się do krążenia ogólnego ze względu na niską rozpuszczalność w wodzie i efekt pierwszego przejścia. W efekcie biodostępność po podaniu doustnym jest mniejsza od 1%. Między dawką wziewną a ekspozycją ogólnoustrojową występuje zależność liniowa.

Dystrybucja

Flutykazonu propionian cechuje się wysoką objętością dystrybucji w stanie stacjonarnym (wynoszącą około 300 l). Wykazuje też umiarkowanie wysoki stopień wiązania z białkami osocza (91%).

Metabolizm

Flutykazonu propionian jest bardzo szybko usuwany z krążenia ogólnego. Metabolizowany jest do nieczynnego farmakologicznie metabolitu o strukturze kwasu karboksylowego przez CYP3A – enzym cytochromu P450. W kale stwierdza się też inne niezidentyfikowane metabolity.

Eliminacja

Proces eliminacji flutykazonu propionianu cechuje się bardzo wysoką wartością klirensu osocznego (1150 ml/min), a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 8 godzin.

Klirens nerkowy flutykazonu propionianu jest znikomy. Mniej niż 5% dawki ulega wydaleniu z moczem, głównie w postaci metabolitów. Przeważająca część podanego flutykazonu propionianu ulega wydaleniu z kałem w postaci metabolitów i niezmienionej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne wykazały, że propionian flutykazonu wywołuje jedynie działania typowe dla silnie działających kortykosteroidów i tylko w dawkach przekraczających dawki lecznicze. Nie stwierdzono żadnych wcześniej nieopisywanych działań ani w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, ani w badaniach wpływu na rozrodczość czy badaniach teratogenności. Propionian flutykazonu nie wykazuje działania mutagennego *in vitro* i *in vivo*. Nie wykazuje też działania rakotwórczego u gryzoni. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działania drażniącego ani uczulającego.

W badaniach na wielu gatunkach zwierząt nośnik bezfreonowy HFA 134a podawany codziennie przez okres dwóch lat w bardzo wysokich stężeniach pary, znacznie przekraczających stężenia spodziewane w przypadku stosowania u ludzi, nie wykazywał żadnych działań toksycznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Norfluran (HFA 134a)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Chronić przed mrozem i bezpośrednim działaniem promieni słonecznych.

Jak w większości leków w pojemnikach pod ciśnieniem, skuteczność omawianego produktu leczniczego może być mniejsza, kiedy pojemnik jest zimny. Jeśli inhalator ulegnie znacznemu schłodzeniu, wówczas przed użyciem należy wyjąć z plastikowej obudowy metalowy pojemnik i ogrzać go, trzymając przez kilka minut w dłoniach. Inhalatora nie należy ogrzewać w żaden inny sposób. Nasadkę ustnika należy docisnąć zdecydowanym ruchem do właściwej pozycji, co zostanie zasygnalizowane kliknięciem.

W metalowym pojemniku znajduje się ciecz pod ciśnieniem. Nie wystawiać na temperatury powyżej 50°C. Nie przekłuwać pojemnika metalowego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Aluminiowy pojemnik ciśnieniowy z zaworem dozującym oraz ustnikiem i zamknięciem z PP.

Wielkości opakowań:

1 lub 2 pojemniki. Każdy pojemnik zawiera 120 dawek odmierzonych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Pacjenta należy starannie poinstruować na temat **prawidłowego** stosowania inhalatora (patrz punkt 4.2).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Podmiot odpowiedzialny:
Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr. 25306, 25307

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19/04/2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.04.2023