

Збирен извештај за особините на лекот

1. Име на лекот, јачина и фармацевтска дозирана форма

Flixotide (Фликсотиде), Евохалер, 50 микрограми, инхалациска суспензија под притисок

Flixotide (Фликсотиде), Евохалер, 125 микрограми, инхалациска суспензија под притисок

2. Квалитативен и квантитативен состав

Flixotide 50 микрограми Evohaler и Flixotide 125 микрограми Evohaler, се инхалациски суспензии под притисок, кои ослободуваат 50 микрограми или 125 микрограми на fluticasone propionate при актуација (прскање), соодветно.

3. Фармацевтска дозирана форма

Инхалациска суспензија под притисок

Flixotide Evohaler не содржи хлорофлуоројаглеводороди (CFC).

4. Клинички податоци

4.1 Терапевтски индикации

Даван преку инхалации, Fluticasone propionate овозможува профилактички третман на астма.

Возрасни:

Лесна форма на астма: Пациенти на кои им е потребна повремена симптоматска бронходилататорна терапија за астма, но на редовна, дневна база.

Умерена форма на астма: пациенти со нестабилна или влошувачка астма, кои веќе примаат други лекови за профилакса или само бронходилататор.

Тешка форма на астма: Пациенти со тешка хронична астма и пациенти кои зависат од системски кортикостероиди за адекватна контрола на симптомите. Со користење на fluticasone propionate многу од овие пациенти ќе бидат во можност значително да ги редуцираат или елиминираат потребите за орални кортикостероиди.

Деца:

Сите деца на кои им е потребен лек за профилакса на астма, вклучувајќи и пациенти кои не се контролирани со моментално достапните профилактички лекови.

4.2 Дозирање и начин на употреба



1
Md

Пациентите треба да бидат информирани за профилактичните ефекти на терапијата со fluticasone propionate за инхалирање, како и дека лекот треба да се употребува редовно, дури и кога немаат симптоми.

Ако пациентите почувствуваат дека ослободувањето од симптомите со краткodelувачките бронходилататори станува помалку ефективно, или имаат потреба од повеќе инхалции од вообичаеното, потребно е да побараат медицински совет.

Flixotide Evohaler е наменет само за инхалација преку уста. Пациентите кои имаат потешкотии да го синхронизираат ослободувањето на аеросолот и вдишувањето, Flixotide Evohaler може да го користат со медицинското помагало Волуматик спејсер (Volumatic spacer).

Терапевтскиот ефект се постигнува за 4 – 7 дена.

Возрасни и деца над 16 години: Од 100 µg до 1000 µg двапати дневно, вообичаено даван како две инхалации двапати дневно.

Оние кои го пропишуваат лекот треба да знаат дека fluticasone propionate покажува иста ефикасност како и други стероиди кои се инхалираат, приближно на околу половина микрограм дневна доза. На пример, 100 микрограми fluticasone propionate е приближно еквивалентен на 200 микрограми беклометазон дипропионат (кој содржи хлорофлуоројагледороди (CFC)) или будесонид.

Поради ризик од системски несакани дејства, дози кои надминуваат 500 микрограми двапати дневно, треба да се пропишуваат исклучиво на возрасни пациенти со тешка форма на астма, кај кои се очекува дополнителен клинички бенефит. Тоа би се воочило или преку подобрување на пулмоналната функција и/или контрола на симптомите, или преку редукција на орална терапија со кортикостероиди (видете ги деловите 4.4 и 4.8).

Пациентите треба да примат почетна доза на инхалаторен fluticasone propionate, која е соодветна со тежината на заболувањето.

Дозата може да се зголемува се' додека не се постигне контрола, или да се намали на најниската доза, соодветно на индивидуалниот одговор.

Вообичаена почетна доза за возрасни пациенти:

За пациенти со лесна форма на астма, вообичаена почетна доза е 100 микрограми, двапати дневно. При умерена и потешка форма на астма, почетната доза можеби ќе треба да се прилагоди на 250-500 микрограми, двапати дневно. Во случаи каде се очекува дополнителен клинички бенефит, може да се дава доза до најмногу 1000 микрограми, двапати дневно. Пропишувањето на оваа доза мора да биде направено исклучиво од страна на специјалист за третман на астма.



Препорачливо е прилагодување до најниската доза со која се постигнува и одржува ефективна контрола на астмата.

- **Вообичаена почетна доза за деца над 4-годишна возраст:**

Од 50 до 100 микрограми, двапати дневно.

Кај многу деца астмата може добро да се контролира со користење на 50 до 100 микрограми, двапати дневно. За оние пациенти кај кои овие дози не се доволни за контрола на астмата, дополнителна корист може да се добие со зголемување на дозата до 200 микрограми, двапати дневно.

Максимална дозволена доза за деца е 200 микрограми, двапати дневно.

Почетната доза треба да е соодветна на тежината на заболувањето. Препорачливо е намалување на дозата до најниската доза со која ќе се овозможи одржување на ефективна контрола на астмата. Доколку дозата од Flixotide 50 микрограми Evohaler не кореспондира со точната доза пропишана од педијатар, треба да се разгледаат можностите за употреба на други достапни фармацевтски форми на Flixotide (Accuhaler, Nebules).

Администрација на дози над 1000 микрограми (500 микрограми, двапати дневно) треба да се врши со помош на медицинско помагало, спејсер, за да се редуцира појавата на несакани реакции во устата и грлото (видете го дел 4.4).

Посебна група на пациенти:

Не е потребно прилагодување на дозата кај повозрасни пациенти, како и кај оние со хепатално и ренално нарушување.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанца или на некој од ексципиенсите наброени во делот 6.1.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања:

Контролирањето на астмата е процес кој се состои од чекор по-чекор програма. Одговорот на пациентот треба да се следи клинички и преку тестови за белодробната функција.

Потребно е редовно да се проверува техниката која пациентот ја користи при инхалација, за да се утврди дали актуацијата (прскањето) на инхалерот е синхронизирано со вдишувањето, со што се обезбедува максимална испорака до



белите дробови. За време на инхалацијата, пациентот треба да биде во седечка или стоечка положба. Инхалерот може да се употребува само во вертикална положба.

Ненадејно и прогресивно влошување на контролата на астмата претставува потенцијална опасност по животот и треба да се земе во предвид зголемување на дозата на кортикостероидот. Кај ризичните пациенти треба да се земе во предвид воведување на дневен мониторинг на врвниот експираторен проток.

Flixotide Evohaler не е наменет за олеснување на акутни симптоми на астма, за што е потребен кратко делувачки инхалаторен бронходилататор. Се препорачува пациентите во секое време да имаат достапен таков олеснувачки лек.

Тешката форма на астма бара редовна лекарска контрола кој вклучува и тестови за одредување на функцијата на белите дробови, бидејќи кај овие пациенти постои ризик од тешки напади, дури и со фатални последици. Зголемена употреба на кратко-делувачки инхалаторни бета₂-агонисти за олеснување на симптомите, укажува на влошување на контролата на астмата. Ако пациентите почувствуваат дека терапијата со кратко-делувачките бронходилататори станува помалку ефективна, или имаат потреба од повеќе инхалции од вообичаеното, потребно е да побараат медицински совет. Под овие услови, потребна е повторна процена на терапијата која му е пропишана на пациентот, како и да се земе во предвид можноста од зголемување на дозата на анти-инфламаторната терапија (на пр. поголеми дози на инхалаторни кортикостероиди или воведување на перорални кортикостероиди). Тешките егзацербации на астма мора да се третираат на вообичаениот начин.

Постојат ретки пријавени случаи на зголемување на нивото на глукоза во крвта кај пациенти со или без историја на дијабетес мелитус (видете го делот 4.8). Оваа можност треба да се земе во предвид при пропишување на лекот на пациенти кои имаат историја на дијабетес мелитус.

Како и кај другите инхалаторни терапии, може да се појави пародоксален бронхоспазам со нагло зголемување на визингот по дозирањето. Терапијата со Flixotide Evohaler треба веднаш да се прекине, пациентот да биде прегледан и доколку има потреба да биде вклучена алтернативна терапија.

Можна е и појава на системски ефекти како последица на инхалаторни кортикостероиди, особено при употреба на високи дози во подолг временски период. Можноста за појава на овие ефекти е многу помала отколку при употребата на орални кортикостероиди. Можни системски ефекти вклучуваат Кушингов синдром, Кушингоидни карактеристики, адренална супресија, застој во растот кај деца и адолесценти, намалување на минералната густина во коските и многу поретко низа психолошки и бихејвиористички реакции, кои вклучуваат психомоторна хиперактивност, нарушување на сонот, анксиозност, депресија или агресија (особено кај деца). Поради тоа важно е дозата на инхалаторниот кортикостероид да



се прилагоди на најниската доза со која се постигнува и одржува ефективна контрола на астмата.

Пролонгирана терапија со високи дози на инхалаторни кортикостероиди може да доведе до адренална супресија и акутна адренална криза. Ризикот особено е зголемен кај деца < 16 годишна возраст кои примаат повеќе од дозволената доза на fluticasone (вообичаено ≥ 1000 микрограми/дневно). Состојби кои би можеле да предизвикаат акутна адренална криза се траума, оперативен зафат, инфекција или, пак, брзо намалување на дозата. Симптомите кои се јавуваат се типично вагални и може да вклучат анорексија, абдоминална болка, губење на тежина, замор, главоболка, гадење, повраќање, намалена свесност, хипогликемија и напади. Треба да се земе во предвид дополнителна системска кортикостероидна терапија за време на периоди на зголемен стрес или можен оперативен зафат.

Се препорачува постојано да се контролира растот на децата кои примаат продолжена терапија со инхалаторни кортикостероиди. Во случај да дојде до забавување на растот, терапијата треба да се ревидира со цел намалување на дозата на инхалаторните кортикостероиди, доколку е возможно, до најниската доза со која се постигнува и одржува ефективна контрола на астмата. Исто така, пациентот треба да се упати на педијатар-специјалист за респираторни болести.

Некои пациенти може да се многу поосетливи на ефектите од инхалаторни кортикостероиди од други пациенти.

Администрација на високи дози, над 1000 микрограми дневно, треба да се врши со помош на медицинско помагало, спејсер, за да се редуцира појавата на несакани реакции во устата и грлото. Сепак, со оглед на тоа што системската апсорпција во најголем дел е преку белите дробови, употребата на спејсер во комбинација со мерно-дозен инхалер може да ја зголеми испораката на лекот до белите дробови. Тоа може да доведе до зголемен ризик од системски несакани реакции. Можеби ќе биде потребна администрација на помала доза (видете го дел 4.2).

Бенефитот од fluticasone propionate е таков што ја доведува до минимум потребата од орални кортикостероиди. Сепак, ризикот од нарушена адренална резерва кај пациентите кои се префрлуваат од орална кортикостероидна терапија останува да постои уште извесен период по започнувањето на терапијата со инхалаторен fluticasone propionate. Можноста за појавата на несакани реакции може да перзистира некое време. Овие пациенти треба да добијат совет од страна на специјалист, за да се одреди степенот на адреналното нарушување, пред да се превземат елективни процедури. Треба секогаш да се зема во предвид можноста од резидуален нарушен адренален одговор во ургентни ситуации (медицински или хируршки), како и во елективни ситуации кои може да предизвикаат стрес, и при тоа да се размисли за соодветен дополнителен кортикостероиден третман.



Недостигот на одговор или појава на тешки егзацербации на астма треба да се третира со зголемување на дозата на инхалаторен fluticasone propionate и, доколку е потребно, со системски стероид и/или антибиотик, во случај на инфекција.

Заменувањето на системската стероидна терапија со инхалаторна терапија понекогаш може да разоткрие постоење на алергии, како на пример алергиски ринитис или егземи, кои претходно биле маскирани и контролирани со системскиот лек. Овие алергии треба симптоматски да се третираат со антихистамини и/или тописки препарати, вклучувајќи тописки стероиди.

Како и при употреба на други инхалаторни кортикостероиди лекот треба да се администрира претпазливо кај пациенти со активна или мирувачка белодробна туберкулоза.

Третманот со Flixotide Evohaler не треба одеднаш да се прекине.

Пациенти кои преминуваат од терапија со орални кортикостероиди:

Потребна е посебна претпазливост кога пациенти зависни од стероиди преминуваат на Flixotide Evohaler, поради тоа што потребен е подолг временски период за да се подобри нарушената адренкортикална функција предизвикана од продолжена терапија со системски стероиди. Кај пациенти кои подолг период биле третирани со системски стероиди, или пак примале високи дози, може да дојде до појава на адренкортикална супресија. Кај овие пациенти треба редовно да се следи адренкортикалната функција и внимателно да се намалува дозата на системски стероиди.

Приближно една седмица подоцна, може да се започне со процес на постепено повлекување од системските стероиди. Намалувањето на дозите треба да биде соодветно на нивото на одржување на системски стероид, и да се воведува во интервал не помал од една недела. За одржување со дози од преднизолон (или еквивалент) од 10 mg дневно или помалку, намалувањето на дозите не треба да биде поголемо од 1mg дневно, и во интервал не помал од една недела. За одржување со дози од преднизолон над 10 mg дневно, внимателно треба да се започне со поголемо намалување на дозите во седмични интервали.

За време на периодот на одвикнување, некои пациенти се чувствуваат лошо на неспецифичен начин, и покрај тоа што постои одржување или дури подобрување на респираторната функција. Треба да се охрабрат да продолжат со инхалаторен fluticasone propionate, како и со повлекувањето од системскиот стероид, освен во случаи кога постојат објективни симптоми на адренална инсуфициенција.

Пациентите кои се одвикнуваат од орални стероиди, а чија адренална функција е се' уште нарушена, со себе треба да носат карта за предупредување која укажува на потребата од дополнителни системски стероиди за време на стрес, како на пример влошување на нападите од астма, респираторна инфекција, поголемо интеркурентно заболување, оперативен зафат, траума, итн.



Ritonavir може значително да ја зголеми концентрацијата на fluticasone propionate во плазмата. Поради тоа, треба да се избегнува истовремена администрација, освен ако потенцијалната корист за пациентот го надминува ризикот од системските несакани реакции од кортикостероидите. Исто така, постои зголемен ризик од системски несакани реакции доколку fluticasone propionate се комбинира со други потентни СYP3A инхибитори (видете го делот 4.5).

Пореметувања во видот

Пореметувања во видот може да бидат пријавени со користењето на системски и тописки кортикостероиди. Доколку пациентот пријави симптоми на заматен вид или други пореметувања на видот, истиот треба да се упати на офталмолог за евалуација на можните причини како катаракта, глауком или ретки болести како што е централна серозна хориоретинопатија (CSCR) кои биле пријавени со користењето на системски или тописки кортикостероиди.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Во нормални околности, плазматските концентрации на fluticasone propionate кои се постигнуваат по инхалирање преку уста се ниски, што се должи на екстензивниот метаболизам при прв премин низ хепар и високиот системски клиренс посредуван од цитохром P450 3A4 во цревата и хепарот. Поради тоа, клинички значајни интеракции на fluticasone propionate со други лекови не се веројатни.

Студија за интеракции изведена кај здрави лица со интраназален fluticasone propionate, покажала дека ritonavir (високо потентен инхибитор на цитохром P450 3A4), 100mg, двапати дневно, повеќекратно ја зголемил концентрацијата на fluticasone propionate во плазмата, што резултира со забележително намалена концентрација на серумскиот кортизол. Недостасуваат информации за оваа интеракција со инхалаторен fluticasone propionate, но се очекува значително зголемување на нивото на fluticasone propionate во плазмата. Пријавени се случаи на Кушингов синдром и адренална супресија. Треба да се избегнува истовремена администрација, освен ако користа за пациентот го надминува ризикот од системските несакани ефекти на глукостероидите.

Мала студија изведена кај здрави волонтери, покажала дека помалку потентниот СYP3A инхибитор кетоназол ја зголемил експозицијата на fluticasone propionate за 150% после еднократно инхалирање. Тоа резултирало со поголема редукција на плазматскиот кортизол, споредбено со fluticasone propionate. Истовремена терапија со други потентни СYP3A инхибитори, како што е итраконазол, се очекува исто така да ја зголеми системската експозиција на fluticasone propionate, како и ризикот од системски несакани реакции. Се препорачува претпазливост и, доколку е можно, избегнување на долготрајни терапии со овој вид на лекови.



Се очекува зголемување на ризикот од системски несакани ефекти при истовремен третман со други потентни СYP3A инхибитори, вклучително лекови кои содржат cobicistat.

Другите инхибитори на цитохром P4503A4 даваат занемарливи (erythromycin) и мали (ketokonazole) зголемувања на системската експозиција на fluticasone propionate без забележителни намалувања на серумските концентрации на кортизол. Комбинациите треба да се избегнуваат освен во случај кога користа од терапијата го надминува потенцијалниот ризик од несакани дејства на системските кортикостероиди за што е потребно внимателно следење на пациентите.

4.6 Фертилитет, бременост и доене

Фертилитет

Не постојат податоци за фертилитетот кај луѓето. Студии на животни покажале дека нема ефекти на fluticasone propionate врз фертилитетот кај мажите и жените.

Бременост

Постојат ограничени податоци кај бремени жени. Администрацијата на fluticasone propionate за време на бременоста треба да се земе во предвид само доколку очекуваниот бенефит за мајката е поголем од било кој можен ризик за фетусот. Особено е важно, дозата на инхалираниот кортикостероид да е титрирана на најниската доза со која се постигнува ефективна контрола на заболувањето. Третманот со fluticasone propionate не треба нагло да се прекине.

Резултати од ретроспективна епидемиолошка студија не покажала зголемен ризик од мајорни конгенитални малформации по изложувањето на fluticasone propionate споредено со други инхалаторни кортикостероиди, за време на првиот триместер од бременоста (види дел 5.1).

Репродуктивни студии кај животни покажале несакани ефекти карактеристични за глукокортикостероидите само при прекумерно системско изложување, за разлика од тие кои примале препорачана инхалаторна терапевтска доза.

Не постојат адекватни податоци за безбедноста на fluticasone propionate кај бремени жени. Ограничен број на податоци (200) добиени од бремени жени изложени на лекот, не покажале несакани реакции од Flixotide Evohaler ниту врз самата бременост, ниту врз плодот/новороденчето. До денес, нема достапни релевантни епидемиолошки податоци. Употребата на кортикостероиди во текот на бременоста кај животни може да предизвика абнормалност во феталниот развој, вклучувајќи расцеп на непцето, како и интраутерин застој во растот на плодот. Многу мал ризик од овие несакани реакции можно е да постои и кај човечкиот фетус. Сепак, треба да се потенцира дека феталните промени кај животните се јавуваат после релативно голема системска експозиција. Со оглед на тоа што Flixotide Evohaler го спроведува fluticasone propionate директно до белите дробови по пат на инхалирање, се



избегнува висок степен на експозиција кој се појавува кога кортикостероидите се внесуваат по систематски пат. Употребата на fluticasone propionate за време на бременост треба да се земе во предвид доколку очекуваната корист за мајката го надминува можниот ризик за фетусот (види дел 5.3).

Доење

Екскрецијата на fluticasone propionate во хуманото млеко не било испитувано. Кај лабораториски стаорци, кога се постигнале мерливи вредности во плазмата, по супкутана администрација, постоела евиденција на присуство на fluticasone propionate во млекото. Сепак, плазматските вредности кај пациенти по апликација по пат на инхалација на fluticasone propionate при препорачани дози, веројатно се многу ниски.

Администрацијата за време на доење треба да се земе во предвид само доколку очекуваната корист за мајката е поголема од било кој ризик за детето.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Невообичаено е Fluticasone propionate да има влијание на способноста за возење или ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства се наведени подолу, поделени по класа на органски системи, и фреквенција. Фреквенциите се дефинирани како: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, до $< 1/10$); невообичаени ($\geq 1/1000$, до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10\ 000$, до $< 1/1000$); многу ретки ($< 1/10\ 000$) и непознати (не можат да се проценат од достапните податоци), вклучително изолирани пријави. Многу честите, честите и помалку честите несакани дејства генерално се детерминирани од клиничките студии. Ретките и многу ретките несакани дејства се генерално одредени од спонтани извештаи.



Класа на органски системи	Несакана реакција	Фреквенција
Инфекции и инфестации	Кандидијаза во устата и грлото	Многу чести
	Пневмонија (кај пациенти со ХОББ) Езофагеална кандидијаза	Чести Ретки
Нарушувања на имуниот систем	Хиперсензитивни реакции со следниве манифестации: Кутани хиперсензитивни реакции Ангиедем (главно едем на лицето и орофарингеален едем), респираторни симптоми (диспнеја и/или бронхоспазам) Анафилактички реакции	Невообичаени Многу ретки Многу ретки Многу ретки
Очни пореметувања	Заматен вид	Непознато
Ендокрини пореметувања	Кушингов синдром, карактеристики на Кушинг, адренална супресија, застој во растот кај деца и адолесценти, намалување на минералната густина во коските, катаракта, глауком	Многу ретки
Метаболни и нутритивни нарушувања	Хипергликемија (видете го делот 4.4)	Многу ретки
Психијатриски пореметувања	Анксиозност, нарушувања во спиењето, промени во однесувањето, вклучувајќи хиперактивност и иритабилност (предоминантно кај деца). Депресија, агресија (предоминантно кај деца).	Многу ретки Непознати
Респираторни, торакални и медиастинални пореметувања	Зарипнат глас/дисфонија	Чести
	Парадоксален бронхоспазам	Многу ретки
	Епистакса	Непознати
Гастроинтестинални нарушувања	Диспепсија	Многу ретки
Пореметувања на кожа и поткожно ткиво	Контузии	Чести



Нарушувања на мускулоскелетното и сврзното ткиво	Артралгија	Многу ретки
--	------------	-------------

Кај некои пациенти се јавува зарипнат глас и кандидијаза во устата и грлото (воспаление). На овие пациенти им помага плакнење на устата со вода по употреба на инхалерот. Симптоматската кандидијаза може да се третира со тописка антифунгална терапија без да се прекине терапијата со Flixotide Evohaler.

Можни системски ефекти вклучуваат Кушингов синдром, карактеристики на Кушинг, адренална супресија, застој во растот, намалување на минералната густина во коските, катаракта и глаукома (видете го делот 4.4).

Како и кај други инхалаторни терапии, може да дојде до појава на парадоксален бронхоспазам (видете го делот 4.4). Во таков случај потребна е итна терапија со брзо-делувачки инхалаторен бронходилататор. Треба веднаш да се прекине терапијата со Flixotide Evohaler, пациентот да се евалуира и, доколку е потребно, да се воведат алтернативна терапија.

Постои зголемен број на пријавени пациенти со пневмонија во студии кај пациенти со ХОББ кои примале Flixotide 500 микрограми. Лекарите треба да ја имаат во предвид можноста за развој на пневмонија кај пациенти со ХОББ, затоа што постои преклопување во клиничките карактеристики на пневмонијата и честите егзацербации.

Пријавување на сомнителни несакани реакции

Пријавувањето на сомнителни несакани реакции по одобрувањето на лекот е многу важно. Тоа овозможува континуирано следење на рамнотежата меѓу користа/ризикот на лекот. Здравствените работници се должни да пријават било каков несакан ефект преку националниот систем за пријавување на несакани реакции.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Акутно: Инхалација на лекот во дози кои ги преминуваат препорачаните, може да резултира со привремена супресија на адреналната функција. При овие состојби не е неопходна итна интервенција. Пациентите треба да ја продолжат терапијата со fluticasone propionate со инхалирање, во дози доволни за да може да се контролира астмата. Адреналната функција се подобрува за неколку дена, што може да се потврди со проверка на плазматскиот кортизол.



При употреба на повисоки дози од препорачаните во тек на подолг временски период, може да се појави значителен степен на адренална супресија. Пријавени се многу ретки случаи на акутна адренална криза кај деца кои биле изложени на дози повисоки од одобрените (вообичаено 1000 или повеќе микрограми дневно) во подолг временски период (неколку месеци или години); симптомите забележани во овие случаи вклучуваат хипогликемија и епизоди на намалена свесност и/или конвулзии. Ситуации кои можат потенцијално да предизвикаат акутна адренална криза вклучуваат изложување на траума, операции, инфекции или било која рапидна редукција на дозата.

Хронично: погледнете го дел 4.4: ризик од адренална супресија. Потребно е следење на адреналните резерви. Третманот со инхалаторен fluticasone propionate треба да се продолжи во дози кои ќе бидат доволни за контрола на астмата.

Терапија:

Пациентите кои примаат дози повисоки од пропишаните треба внимателно да се следат, а дозата да се намалува постепено.

5. Фармаколошки податоци:

5.1. Фармакодинамски својства

Fluticasone propionate даден преку инхалација во препорачаните дози има потентно гликокортикоидно анти-инфламаторно дејство во белите дробови, што резултира со намалување и на симптомите и на егзацербациите на астма, со помала инциденца на тешки несакани реакции, отколку оние кои се јавуваат при системска администрација на кортикостероиди.

Лекови кои содржат fluticasone propionate при астма за време на бременост

Опсервациска ретроспективна епидемиолошка кохорт студија која ги користела електронските здравствени податоци во Обединетото Кралство била спроведена за да го процени ризикот од мајорни конгенитални малформации кај пациентки кои во текот на првото тримесечје од бременоста биле изложени на единечна терапија со инхалаторен fluticasone propionate и кај пациентки кои примале комбинирана терапија salmeterol-fluticasone propionate во споредба со пациентки кои примале инхалаторни кортикостероиди кои не содржат fluticasone propionate. Во студијата не била вклучена споредбена плацебо група.

Во групата на пациенти со астма, од вкупно 5362 кои во текот на првото тримесечје примале инхалаторни кортикостероиди, кај 131 биле дијагностицирани мајорни конгенитални малформации; 1612 (30%) примале fluticasone propionate или salmeterol-fluticasone propionate од кои кај 42 биле дијагностицирани мајорни конгенитални малформации. Прилагодениот „odds ratio“ за крупни мајорни конгенитални малформации дијагностициран во година 1 бил 1:1 (95% CI: 0.5 – 2.3) за пациенти на третман со fluticasone propionate наспроти пациентки кои биле на



инхалаторни кортикостероиди кои не се со fluticasone propionate со умерена астма и 1.2 (95%CI: 0.7 – 2.0) за пациентки за кои се сметало дека имаат тешка астма. Не била забележана разлика во ризикот од појавата на мајорни конгенитални малформации по изложувањето во текот на првото тримесечје кај пациентки на единечна терапија со fluticasone propionate наспроти комбинирана терапија salmeterol-fluticasone propionate. Апсолутниот ризик од појавата на мајорни конгенитални малформации кај пациентките со астма со различна тежина на болеста е рангиран од 2.0 до 2.9 на 100 бремености кои биле изложени на fluticasone propionate кои се спроделиви со резултатите од студија изведена на 15.840 бремености кои не примале терапија за астма, според базата на податоци во општата пракса (2.8 мајорни конгенитални малформации на 100 бремености).

5.2. Фармакокинетски својства

Кај здрави лица, средната системска биорасположливост на Flixotide Evohaler е 28.6%. Кај пациенти со астма (предвидено FEV₁ < 75%), средната системска апсолутна биорасположливост била намалена за 62%. Системска апсорпција главно се јавува преку белите дробови и се покажало дека е линеарно поврзана со дозирања кои се движат во опсег од 500 до 2000 микрограми. Апсорпцијата е првично брза, потоа пролонгирана, а остатокот од дозата може и да се проголта.

Апсолутната орална расположливост е занемарлива (<1%) поради комбинација на некомплетна апсорпција од гастроинтестиналниот тракт и екстензивниот метаболизам при прв премин.

87-100% од дозата земена по орален пат се екскретира преку фецесот, од кои до 75% во непроменета форма. Постојат и неактивни метаболити.

По интравенозни дози, fluticasone propionate екстензивно се дистрибуира во организмот. Високата стапка на клиренс покажува екстензивен хепатален клиренс.

5.3. Претклинички податоци за безбедност

Токсикологијата ги покажува само оние ефекти типични за класата на потентни кортикостероиди, и тоа само во дози многу поголеми од оние препорачани за терапевтска употреба. Во тестирањата на токсичноста по повторено дозирање, во репродуктивните, како и во тератолошките студии, не се откриени нови токсични ефекти. Fluticasone propionate нема мутагена активност *in vitro* и *in-vivo* и не покажува канцероген потенцијал кај глодари. Исто така во анималните модели нема иритантно и сензитивирачко дејство.

Супкутани ембриофетални развојни студии кај глвци и стаорци со 45 и 100mcg/kg, соодветно (приближно еквивалент на 4-6 пати поголемо од максималната препорачана дневна инхалаторна доза од 500mcg двапати на ден кај возрасни базирана на плазматските вредности кај глвци и стаорци од 486 и 710 pg/ml, соодветно) резултирал со токсичности во феталниот развој карактеристични за потентен кортикостероид, вклучително расцеп на нецето (палатошиза) и



ембрионална ретардација на растот на фетусот, при дози кои предизвикуваат токсичност за време на бременост. Кај стаорци нивото до кое не се забележувале овие ефекти бил зависен од системските изложувања, приближно 3 пати повисоки од највисоките клинички изложувања, базирано на плазматските вредности кај стаорец од 310pg/ml. Кај зајациите, редуција на феталната тежина и палатошиза се појавиле при токсични супкутани дози во бременост од 4 mcg/kg (помалку од 1.4 пати од максималната препорачана инхалаторна доза од 500mcg, двапати на ден, базирана на плазматските вредности од 149pg/ml). Сепак, fluticasone propionate администриран по инхалаторне пат на стаорци не поттикнал тератогенсот при токсични дози во бременост при изложувања 13 пати од хуманото изложување, постигнато со максималните препорачани дневни инхалаторни дози, базирани на плазматските вредности кај стаорец од 1430 pg/ml.

Покажано е дека пропелентот HFA134a кој не е CFC, исто така нема токсични ефекти при многу високи концентрации, далеку повисоки од оние кои ќе бидат постигнати кај пациентите, кај повеќе видови на животни кои во период од 2 години биле дневно изложени на него.

Употребата на HFA 134a како пропелент не го променил токсиколошкиот профил на fluticasone propionate споредбено со оној во кој се користел конвенционалниот CFC пропелент.

6. Фармацевтски податоци

6.1. Листа на ексципиенси HFA 134a.

6.2. Инкомпатибилност Нема пријавени.

6.3. Рок на траење

24 месеци

6.4. Начин на чување

Да се чува под 30°C.

Да не се чува во фрижидер или да не се замрзнува.

Да се чува заштитен од смрзнување и директна сончева светлина.

Како и со повеќето инхалаторни лекови во канистер кои се под притисок, терапевтскиот ефект на овој лек може да биде намален кога канистерот е ладен.

Контејнер под притисок.

Не го изложувајте на температури повисоки од 50°C. Канистерот не смее да биде оштетен, перфорирен или запален, дури и кога е празен.

Вратете го капакот врз делот за уста од инхалерот со нежно притискање во затворена положба.



6.5. Природа и содржина на пакувањето

Инхалерот содржи алуминиумски флакон затворен со одмерен вентил, актуатор (придвижувач) и заштитно капаче. Секој канистер содржи 120 одмерени дози со 50 или 125 микрограми на fluticasone propionate.

6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи

Аеросолниот спреј се инхалира преку устата и преминува во белите дробови. По протресување на инхалерот, пациентот треба да издише, делот за уста треба да се постави во устата, а усните цврсто да се затворат околу него. Актуаторот треба да се притисне за да испушти доза, што мора да се усогласи со вдишувањето воздух.

За детални информации, погледнете го Упатството за пациентот, што се содржи во секое пакување.

7. Носител на одобрение за ставање на лекот во промет

Европа Лек Фарма ДООЕЛ, Ул. Јадранска Магистрала бр. 31,
1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. Број на одобрение за ставање на лекот во промет

Flixotide 50 µg, 120 дози: 11-7489/2 на 26.10.2021
Flixotide 125 µg, 120 дози: 11-7490/2 на 26.10.2021

9. Датум на првото одобрение за ставање на лекот во промет

Flixotide CFC free inhaler аеросол за инхалирање 50 µg,
120 дози / кутија - 18.02.2002

Flixotide CFC free inhaler аеросол за инхалирање 125 µg,
120 дози / кутија - 18.01.2002

10. Датум на последна ревизија на текстот

Јануари, 2025 година

