

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Flixotide 50 µg/doză Inhaler CFC-Free suspensie de inhalat presurizată

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Flixotide 50 µg/doză Inhaler CFC-Free, suspensie de inhalat presurizată  
Fiecare doză conține propionat de fluticazonă micronizat, 50 µg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie de inhalat presurizată

Suspensie de inhalat presurizată de culoare albă sau aproape albă

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratament de fond, antiinflamator, al astmului bronșic persistent.

Astmul bronșic persistent se definește prin prezența simptomelor diurne, mai frecvent de o dată pe săptămână și/sau a simptomelor nocturne, mai frecvent de două ori pe lună.

Prin introducerea tratamentului cu propionat de fluticazonă pe cale inhalatorie, mulți pacienți care utilizează corticosteroizi pe cale sistemică pentru controlul adecvat al simptomatologiei, vor putea să scadă semnificativ dozele orale de corticosteroid sau să elimine tratamentul cu aceștia.

#### *Adulți*

Tratament adjuvant al bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC) severe (VEMS < 50% din valoarea prezisă), cu exacerbări repetate.

Propionatul de fluticazonă este indicat în tratamentul BPOC atunci când este folosit în combinație cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune (de exemplu beta agoniști cu durată lungă de acțiune).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Flixotide 50 µg/doză Inhaler CFC-Free este destinat numai administrării pe cale inhalatorie.

Se recomandă ca fiecare doză zilnică prescrisă să se administreze prin cel puțin 2 inhalări.

Pacienții trebuie avertizați cu privire la caracterul de fond al tratamentului cu propionat de fluticazonă, administrat inhalator și asupra faptului că acesta trebuie administrat regulat, chiar și atunci când sunt asimptomatici.

La pacienții care consideră dificilă folosirea flaconului presurizat, pentru administrarea Flixotide 50 µg/doză Inhaler CFC-Free poate fi utilizat un spacer (dispozitiv de administrare) (de exemplu Volumatic).

### Astm bronșic persistent

Efectul terapeutic apare după 4 până la 7 zile de la inițierea tratamentului, deși anumite beneficii terapeutice pot să apară în mai puțin de 24 de ore la pacienții care nu au fost tratați anterior cu corticosteroizi administrați inhalator.

Dacă pacienții consideră că tratamentul cu un bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune a devenit mai puțin eficient sau că au nevoie de mai multe inhalări decât de obicei, este necesar consult medical de specialitate.

### *Adulți și adolescenți cu vârsta peste 16 ani*

Doza inițială variază între 100-1000 µg propionat de fluticazonă, administrată inhalator, de 2 ori pe zi și trebuie stabilită în funcție de severitatea bolii:

- astm bronșic persistent, ușor (prezența simptomelor diurne mai frecvent decât o dată pe săptămână dar mai rar decât o dată pe zi, simptome nocturne mai frecvente decât de două ori pe lună, VEMS = 80% din valoarea prezisă, variabilitatea zilnică a VEMS cuprinsă între 20-30%):  
100-250 µg propionat de fluticazonă, administrată inhalator, de 2 ori pe zi;
- astm bronșic persistent, moderat (simptome diurne zilnice, exacerbările pot afecta activitatea cotidiană și somnul, simptome nocturne mai frecvent de o dată pe săptămână, folosire zilnică de β<sub>2</sub> agoniști cu durată scurtă de acțiune, VEMS cuprins între 60-80% din valoarea prezisă, variabilitatea zilnică a VEMS > 30%):  
250-500 µg propionat de fluticazonă, administrată inhalator, de 2 ori pe zi;
- astm bronșic persistent, sever (simptome diurne permanente, exacerbări frecvente, simptome nocturne frecvente, limitarea activității fizice, VEMS <60% din valoarea prezisă, variabilitatea zilnică a VEMS > 30%):  
500-1000 µg propionat de fluticazonă, administrată inhalator, de 2 ori pe zi.

Ulterior, doza trebuie ajustată până la realizarea controlului afecțiunii și apoi micșorată până la doza minimă eficientă, în funcție de răspunsul clinic individual.

Alternativ, doza inițială de propionat de fluticazonă poate fi calculată ca fiind aproximativ jumătate din doza totală zilnică de dipropionat de beclometazonă sau echivalentă cu cea administrată prin flaconul presurizat dozat.

### *Copii cu vârsta peste 4 ani și adolescenți cu vârsta < 16 ani*

Doza uzuală este de 50-100 µg propionat de fluticazonă, administrată inhalator, de 2 ori pe zi. Trebuie avut în vedere faptul că numai Flixotide 50 Inhaler CFC-Free este adecvat pentru administrarea acestei doze.

Pentru acei pacienți al căror astm bronșic nu este suficient controlat terapeutic, se poate obține un beneficiu suplimentar prin creșterea dozei până la maxim 200 µg propionat de fluticazonă, de 2 ori pe zi.

Copiilor trebuie să li se administreze o doză inițială de propionat de fluticazonă, în funcție de severitatea afecțiunii. Ulterior, doza trebuie ajustată până la realizarea controlului afecțiunii și apoi micșorată până la doza minimă eficientă, în funcție de răspunsul clinic individual.

### *Copii cu vârsta cuprinsă între 1 an și 4 ani*

Studiile clinice efectuate la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 4 ani au arătat că un control optim al simptomatologiei astmului bronșic este obținut la administrarea unor doze de 100 µg propionat de fluticazonă, administrate pe cale inhalatorie, de 2 ori pe zi, administrată cu ajutorul unui spacer pentru copii prevăzut cu mască facială (de exemplu Babyhaler).

### *Grupe speciale de pacienți*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență hepatică sau renală.

Diagnosticul și tratamentul astmului bronșic trebuie monitorizate regulat.

#### Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) severă, cu exacebări frecvente

La adulți, doza uzuală este de 500 μg propionat de fluticazonă, administrată inhalator, de 2 ori pe zi, folosit în combinație cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune (de exemplu beta agoniști cu durată lungă de acțiune).

Medicația trebuie administrată zilnic pentru efect terapeutic optim care se obține în decurs de 3 până la 6 luni. În cazul în care după 3-6 luni de administrare a medicamentului nu se observă nicio ameliorare, este necesară examinarea medicală a pacientului.

Numai forma de prezentare de 250 micrograme este adecvată pentru administrarea acestei doze.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la propionat de fluticazonă sau la excipienții enumerați la punctul 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Tratamentul astmului bronșic trebuie realizat în trepte, în funcție de gradul de severitate, iar răspunsul pacientului la tratament trebuie monitorizat clinic și prin probe funcționale respiratorii.

Utilizarea frecventă sau a unor doze mari de β<sub>2</sub>-agoniști inhalatori cu durată de acțiune scurtă, pentru controlul simptomatologiei astmului bronșic, indică reducerea controlului afecțiunii. În acest caz, schema de tratament a pacientului trebuie reevaluată.

Deteriorarea bruscă și progresivă a controlului astmului bronșic reprezintă o condiție care poate pune viața în pericol și trebuie avută în vedere mărirea dozei de corticosteroid. La pacienții considerați cu risc, trebuie instituită monitorizarea zilnică a fluxului respirator maxim.

Flixotide 50 μg/doză Inhaler CFC-Free nu este destinat administrării în criza de astm bronșic. Pentru reducerea, eventual eliminarea simptomelor crizei de astm bronșic, pacienții vor necesita un bronhodilatator cu acțiune rapidă și de scurtă durată, de obicei administrat inhalator.

Pacientul trebuie instruit cu privire la tehnica de inhalare, pentru a avea siguranța că acționarea aerosolului se sincronizează cu inspirația, asigurând eliberarea optimă a medicamentului în căile respiratorii.

#### *Pneumonia la pacienții cu BPOC*

S-a observat o creștere a incidenței pneumoniei, inclusiv a pneumoniei care necesită spitalizare, la pacienții cu BPOC care urmează tratament cu corticosteroizi administrați prin inhalare. Există unele dovezi de creștere a riscului de pneumonie odată cu creșterea dozei de steroizi, dar această ipoteză nu a fost demonstrată în mod clar în studiile efectuate.

Nu există dovezi clinice concludente de diferențe intra-categorie în ceea ce privește anvergura riscului de pneumonie în rândul produselor administrate prin inhalare care conțin corticosteroizi.

Medicii trebuie să își păstreze vigilența pentru depistarea posibilei apariții a pneumoniei la pacienții cu BPOC, deoarece caracteristicile clinice ale acestor infecții și simptomele de exacerbare a BPOC se suprapun.

Factorii de risc pentru pneumonie la pacienții cu BPOC includ fumatul în prezent, vârsta înaintată, indice de masă corporală (IMC) scăzut și BPOC severă.

Similar oricărui glucocorticoid inhalator, pot să apară efecte sistemice, îndeosebi la dozele mari, administrate timp îndelungat; aceste efecte au o probabilitate de apariție mai mică față de

corticosteroidii administrați oral (vezi pct. 4.9). Efectele sistemice posibile includ: sindromul Cushing, caracteristici de tip cushingoid, supresie corticosuprarenală, întârzierea creșterii la copii și adolescenți, scăderea densității minerale osoase, cataractă, glaucom, corioretinopatia centrală seroasă și mai rar, un palier de efecte psihologice și de comportament, inclusiv hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (mai ales la copii). De aceea, este important să se stabilească cea mai mică doză de glucocorticoid administrat inhalator la care este menținut controlul eficient al astmului bronșic (vezi pct. 4.8).

La copiii tratați timp îndelungat cu corticosteroizi administrați inhalator, se recomandă măsurarea regulată a înălțimii.

Anumiți pacienți pot prezenta o predispoziție mai mare la reacțiile adverse ale corticosteroizilor inhalatori.

Posibilitatea apariției reacțiilor adverse, ca urmare a administrării orale anterioare sau intermitente de corticosteroizi, poate persista o oarecare perioadă de timp. În funcție de gradul insuficienței corticosuprarenaliene, poate fi necesară evaluare medicală specializată înainte de inițierea procedurilor chirurgicale electiv.

Datorită posibilității unui răspuns corticosuprarenal insuficient se recomandă atenție deosebită la trecerea de la tratamentul cu corticosteroizi administrați oral la cel cu propionat de fluticazonă inhalator, iar funcția corticosuprarenalei trebuie monitorizată regulat.

După inițierea terapiei cu propionat de fluticazonă administrat inhalator, întreruperea tratamentului sistemic trebuie efectuată treptat, iar pacienții trebuie sfătuiți să poarte un card de avertizare care să conțină informații despre tratamentul cu corticosteroid, indicând astfel necesitatea tratamentului suplimentar în situații de stres.

Posibilitatea afectării răspunsului corticosuprarenalian trebuie avută în vedere în situații de urgență, incluzând intervențiile chirurgicale și de asemenea în situații particulare care pot produce stress mai ales la pacienții care iau doze mari pe o durată lungă de timp. Trebuie luat în considerare tratamentul adecvat cu glucocorticoizi în situațiile clinice corespunzătoare (vezi pct. 4.9).

Înlocuirea tratamentului sistemic cu corticosteroizi cu tratament inhalator poate releva afecțiuni alergice cum sunt rinite alergice sau eczeme, controlate anterior de medicamentul administrat sistemic.

Tratamentul cu propionat de fluticazonă administrat inhalator nu trebuie întrerupt brusc.

Foarte rar, au fost raportate creșteri ale glicemiei (vezi pct. 4.8) și acest lucru trebuie avut în vedere când se prescrie fluticazonă la pacienți cu antecedente de diabet zaharat.

Similar tuturor corticosteroizilor administrați inhalator trebuie acordată o atenție specială pacienților cu tuberculoză pulmonară activă sau latentă.

În timpul utilizării de după punerea pe piață, la pacienții tratați concomitent cu propionat de fluticazonă și ritonavir au fost raportate interacțiuni medicamentoase semnificative, care au determinat efecte sistemice corticosteroidiene, incluzând sindrom Cushing și supresie corticosuprarenală. În consecință, administrarea concomitentă de propionat de fluticazonă și ritonavir trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul terapeutic potențial depășește riscul reacțiilor adverse sistemice corticosteroidiene (vezi pct. 4.5).

Similar altor tratamente inhalatorii, poate să apară bronhospasm paradoxal, cu amplificarea imediată a wheezing-ului, după administrarea dozei. Acesta trebuie tratat imediat cu un bronhodilatator inhalator cu acțiune rapidă. Tratamentul cu propionat de fluticazonă trebuie întrerupt imediat, iar pacientul trebuie evaluat și, dacă este necesar, se va institui alt tip de tratament (a se vedea pct. 4.8).

### Sportivi

Propionatul de fluticazonă nu trebuie confundat cu alți corticosteroizi cum sunt steroizii anabolizanți, care sunt folosiți în mod abuziv de către unii sportivi, administrați injectabil sau sub formă de comprimate.

### Tulburări de vedere

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroizi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

În condiții normale, după administrarea inhalatorie, concentrația plasmatică a propionatului de fluticazonă este redusă, datorită metabolizării masive la primul pasaj hepatic și eliminării sistemice crescute, mediate de izoenzima CYP 3A4 a citocromului P450 la nivelul intestinului și ficatului. Ca urmare, sunt puțin probabile interacțiuni medicamentoase semnificative clinic mediate de propionatul de fluticazonă.

Un studiu privind interacțiunile medicamentoase efectuat la subiecți sănătoși, a demonstrat că ritonavirul (inhibitor puternic al citocromului P450 3A4) poate crește marcat concentrația plasmatică a propionatului de fluticazonă, rezultând o reducere marcantă a concentrațiilor plasmatice ale cortizolului. În timpul utilizării după punerea pe piață, au fost raportate interacțiuni medicamentoase semnificative la pacienții tratați cu propionat de fluticazonă administrat intranasal sau inhalator și ritonavir, rezultând efecte corticosteroidiene sistemice, incluzând sindromul Cushing și supresie corticosuprarenală. În consecință, administrarea concomitentă de propionat de fluticazonă și ritonavir trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul terapeutic potențial depășește riscul reacțiilor adverse sistemice corticosteroidiene.

Administrarea concomitentă cu alți inhibitori puternici ai CYP3A4, inclusiv produse care conțin cobicistat este de așteptat să crească riscul de apariție a reacțiilor adverse sistemice. Studiile au arătat că ceilalți inhibitori ai CYP 3A4 produc o creștere neglijabilă (eritromicină) sau minoră (ketoconazol) a concentrației plasmatice a propionatului de fluticazonă, fără reducerea semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale cortizolului. Administrarea concomitentă trebuie evitată cu excepția cazurilor în care beneficiul depășește riscul crescut de reacții adverse sistemice corticosteroidiene, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru urmărirea reacțiilor adverse sistemice corticosteroidiene.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Fertilitatea

Nu există date cu privire la efectul asupra fertilității la oameni. Studiile efectuate la animale nu indică niciun efect al propionatului de fluticazonă asupra fertilității femeilor sau bărbaților.

### Sarcina

Există date limitate cu privire la administrarea la femei însărcinate. Administrarea propionatului de fluticazonă în timpul sarcinii trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul terapeutic pentru mamă depășește orice risc potențial la făt.

Rezultatele dintr-un studiu epidemiologic retrospectiv nu au arătat un risc crescut de apariție a malformațiilor congenitale majore în urma expunerii la propionat de fluticazonă comparativ cu alți corticosteroizi administrați inhalator în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 5.2, paragraful “*Studii clinice*”).

La animale, studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere au evidențiat numai acele efecte caracteristice corticosteroidelor, în cazul expunerii sistemice la doze mult mai mari decât dozele terapeutice recomandate pentru administrarea inhalatorie.

#### Alăptarea

La om, nu s-a studiat excreția propionatului de fluticazonă în laptele matern. La femelele de șobolan aflate în perioada de alăptare s-a evidențiat prezența propionatului de fluticazonă în laptele matern doar în cazul în care, după administrarea subcutanată de propionat de fluticazonă, s-au obținut concentrații plasmatice măsurabile. Totuși, la pacienții tratați cu propionat de fluticazonă administrat inhalator, în doze recomandate, concentrațiile plasmatice sunt probabil mici.

Administrarea propionatului de fluticazonă în timpul alăptării trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul terapeutic pentru mamă depășește orice risc potențial la făt.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Este puțin probabil ca propionatul de fluticazonă să aibă efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse de mai jos sunt clasificate pe aparate, organe și sisteme afectate și în funcție de frecvență. A fost utilizată următoarea convenție pentru clasificarea frecvenței: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) cu includerea raportărilor izolate și a celor cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Evenimentele adverse foarte frecvente, frecvente și mai puțin frecvente au fost, în general, obținute din datele din studiile clinice. Reacțiile adverse rare și foarte rare au fost, în general, obținute din raportările spontane.

##### **Infecții și infestări**

*Foarte frecvente:* candidoză orală și faringiană.

La unii pacienți poate să apară candidoză orofaringiană. La acești pacienți, după inhalarea medicamentului, poate fi utilă clătirea cu apă a cavității bucale. În timpul tratamentului cu propionat de fluticazonă aerosol, candidoza simptomatică poate fi tratată cu antifungice topice.

*Frecvente:* pneumonie (la pacienții cu BPOC).

*Rare:* candidoză esofagiană.

##### **Tulburări ale sistemului imunitar**

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate cu următoarele manifestări:

*Mai puțin frecvente:* reacții de hipersensibilitate cutanate.

*Foarte rare:* edem angioneurotic (în principal edem facial și orofaringian), simptome respiratorii (dispnee și/sau bronhospasm) și reacții anafilactice.

##### **Tulburări oculare**

*Cu frecvență necunoscută:* Vedere încețoșată (vezi, de asemenea, pct. 4.4)

##### **Tulburări endocrine**

Posibile efecte sistemice incluzând (vezi pct. 4.4):

*Foarte rare:* sindrom Cushing, fizionomie de tip cushingoid, supresie corticosuprarenală, întârziere a creșterii, scădere a densității minerale osoase, cataractă și glaucom.

##### **Tulburări metabolice și de nutriție**

*Foarte rare:* hiperglicemie.

##### **Tulburări psihice**

*Foarte rare:* anxietate, tulburări ale somnului și modificări de comportament, incluzând hiperactivitate și iritabilitate (predominant la copii).

*Cu frecvență necunoscută:* depresie și agresivitate (predominant la copii).

### **Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale**

*Frecvente:* disfonie

La unii pacienți, propionatul de fluticazonă administrat inhalator poate determina disfonie. Poate fi utilă clătirea cu apă a cavității bucale, imediat după inhalare.

*Foarte rare:* bronhospasm paradoxal (vezi pct. 4.4).

*Cu frecvență necunoscută:* epistaxis.

### **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

*Frecvente:* contuzii (vânătași).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

### *Semne și simptome*

Inhalarea accidentală de propionat de fluticazonă, în doze mai mari decât cele recomandate, poate duce la supresia temporară a axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal. Aceasta nu necesită măsuri de tratament de urgență, deoarece funcția corticosuprarenalei se reface în câteva zile.

Dacă se continuă administrarea unor doze mai mari decât cele recomandate, pentru perioade mai lungi de timp, poate să apară supresie corticosuprarenaliană semnificativă. Au fost raportate foarte rar crize corticosuprarenaliene acute, la copiii expuși la doze mai mari decât cele recomandate (1000 μg pe zi și mai mult), pe o perioadă mai lungă de timp (câteva luni sau ani); reacțiile adverse includ hipoglicemie și sechele consecutive (pierderea conștienței și/sau convulsii). Situațiile care pot declanșa criza corticosuprarenaliană acută includ traumatisme, intervenții chirurgicale, infecții sau orice reducere rapidă a dozei.

### *Tratament*

Pacienții tratați cu doze mai mari decât cele recomandate trebuie strict monitorizați iar doza va fi redusă gradat pentru a menține controlul asupra simptomelor de astm bronșic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

*Grupa farmacoterapeutică:* alte medicamente pentru tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii, inhalatorii, glucocorticoizi, codul ATC: R03BA05.

### *Mecanism de acțiune*

Propionatul de fluticazonă administrat inhalator, la dozele recomandate, are o acțiune antiinflamatorie puternică la nivel pulmonar, determinând ameliorarea simptomatologiei și reducerea frecvenței crizelor de astm bronșic. S-au observat beneficii și la pacienții cu BPOC severă, cu exacerbări

repetate. Reacțiile adverse sunt mai rare și mai puțin severe comparativ cu administrarea sistemică de corticosteroizi.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### *Absorbție*

Biodisponibilitatea absolută a propionatului de fluticazonă pentru fiecare dintre dispozitivele de inhalare disponibile, a fost estimată din datele farmacocinetice din cadrul studiilor și din studiile comparative cu administrare inhalatorie sau intravenoasă. La subiecții adulți sănătoși, biodisponibilitatea absolută a fost estimată pentru propionatul de fluticazonă din dispozitivele Diskus (7,8%), Diskhaler (9%) și, respectiv Inhaler CFC-Free (10,9%). La pacienții cu astm bronșic sau BPOC a fost observată o valoare scăzută de expunere sistemică în urma administrării de propionat de fluticazonă pe cale inhalatorie. Absorbția sistemică se produce îndeosebi la nivel pulmonar, este inițial rapidă și, ulterior, prelungită. Medicamentul depus la nivelul cavității bucale și faringelui poate fi înghițit, dar are o contribuție minimă la expunerea sistemică, datorită hidrosolubilității mici și metabolizării presistemice, rezultând o disponibilitate orală mai mică de 1%. Expunerea sistemică crește linear cu doza inhalată.

### *Distribuție*

Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru este mare (aproximativ 300 l). Se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (91%).

### *Metabolizare*

Propionatul de fluticazonă este îndepărtat foarte rapid din circulația sistemică, îndeosebi prin metabolizarea la un metabolit inactiv, acid carboxilic, prin intermediul enzimei CYP3A4 a citocromului P450. Este necesară prudență în cazul administrării concomitente cu alți inhibitori ai CYP3A4, deoarece există risc de creștere a expunerii sistemice la propionat de fluticazonă.

### *Eliminare*

Clearance-ul plasmatic al propionatului de fluticazonă este mare (1150 ml/min) și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 8 ore. Clearance-ul renal al propionatului de fluticazonă este neglijabil (mai mic de 0,2%), iar al metabolitului său mai mic de 5%.

### Studii clinice

#### BPOC

S-a observat reducerea semnificativă a simptomelor BPOC și îmbunătățirea funcției respiratorii, indiferent de vârsta pacientului, sexul, funcția respiratorie inițială, statutul de fumător/nefumător sau prezența terenului atopic. Aceasta poate duce la îmbunătățirea semnificativă a calității vieții.

#### *Administrarea în timpul sarcinii a medicamentelor care conțin propionat de fluticazonă, pentru tratamentul astmului bronșic*

A fost realizat un studiu epidemiologic observațional retrospectiv, de tip cohortă, utilizând înregistrări medicale electronice din Marea Britanie, pentru a evalua riscul apariției malformațiilor congenitale majore în urma expunerii în primul trimestru de sarcină la propionat de fluticazonă administrat în monoterapie, precum și la asocierea salmeterol/propionat de fluticazonă comparativ cu corticosteroizii inhalatori care nu conțin propionat de fluticazonă. În acest studiu nu a fost inclus niciun comparator placebo.

În cadrul coortei cu astm bronșic, care a inclus 5362 de sarcini expuse în primul trimestru la corticosteroizi inhalatori, au fost identificate 131 de cazuri diagnosticate cu malformații congenitale majore; 1612 (30%) au fost expuse la propionat de fluticazonă sau la salmeterol/propionat de fluticazonă, din care 42 de cazuri au fost diagnosticate cu malformații congenitale majore. Raportul ajustat al șanselor de apariție a malformațiilor congenitale majore diagnosticate până la 1 an, a fost de



1,1 (Î 95%: 0,5 – 2,3) pentru femeile cu astm bronșic moderat expuse la propionat de fluticazonă comparativ cu corticosteroizii inhalatori care nu conțin propionat de fluticazonă, respectiv 1,2 (Î 95%: 0,7 – 2,0) pentru femeile cu astm bronșic considerabil până la sever. Nu a fost observată nicio diferență a riscului de apariție a malformațiilor congenitale majore în urma expunerii în primul trimestru de sarcină la propionat de fluticazonă administrat în monoterapie comparativ cu asocierea salmeterol/propionat de fluticazonă. Riscul absolut de apariție a malformațiilor congenitale majore în grupurile cu diferite grade de severitate ale astmului bronșic a fost cuprins între 2,0 și 2,9 per 100 de sarcini expuse la propionat de fluticazonă, care este comparabil cu rezultatele dintr-un studiu care a inclus 15840 de sarcini din baza medicală de date din Marea Britanie (General Practice Research Database) care nu au fost expuse la tratament pentru astm bronșic (2,8 evenimente de malformații congenitale majore per 100 de sarcini).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Studiile de toxicitate au evidențiat numai acele efecte specifice pentru corticosteroizii potenți și numai la doze peste cele recomandate. Nu au fost observate efecte noi în studiile de toxicitate după administrarea de doze repetate, asupra funcției de reproducere sau în studiile de teratogeneză.

La rozătoare, în cadrul studiilor *in vitro* și *in vivo*, propionatul de fluticazonă nu a dovedit activitate mutagenă și nu a demonstrat potențial carcinogen. De asemenea, la animale, s-a dovedit neiritant și nesensibilizant.

La o categorie largă de specii de animale expuse zilnic la concentrații foarte mari de aerosol, mai mari decât cele experimentate la pacienți, pe perioade de doi ani, s-a demonstrat că agentul propulsor fără CFC, HFA 134a nu are efecte toxice.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

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

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale de păstrare**

A se pune la loc capacul piesei bucale prin apăsare fermă.

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se congela.

Similar celorlalte medicamente inhalatorii disponibile în flacoane presurizate, efectele terapeutice scad atunci când flaconul este rece.

Flacon presurizat. A nu se expune la temperaturi mai mari de 50°C. A nu se perfora, sparge sau arde, chiar dacă flaconul este, aparent, gol.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

FLIXOTIDE 50 μg/doză INHALER CFC-Free, suspensie de inhalat presurizată

Cutie cu un flacon din Al, presurizat, conținând 120 doze, prevăzut cu valvă dozatoare și dispozitiv de administrare.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

### Testarea suspensiei de inhalat presurizate

Înainte de prima utilizare sau dacă suspensia de inhalat presurizată nu a fost utilizată timp de o săptămână sau mai mult, se îndepărtează capacul de pe piesa bucală, prin apăsarea ușoară a părților laterale ale capacului, se agită bine flaconul și se eliberează două pufuri în aer pentru a fi siguri că funcționează.

### Utilizarea suspensiei de inhalat presurizate

1. Se îndepărtează capacul de pe piesa bucală prin apăsarea ușoară a părților laterale ale capacului.
2. Se controlează interiorul și exteriorul inhalerului, inclusiv piesa bucală, pentru a detecta prezența corpurilor străine.
3. Se agită energic flaconul, pentru a exista siguranța că orice obiect străin a fost îndepărtat și conținutul inhalerului este amestecat uniform.
4. Se ține flaconul în poziție verticală, între police și celelalte degete, cu policele pe bază, sub piesa bucală.
5. Pacientul expiră profund, cât mai mult, dar fără a forța, apoi se plasează piesa bucală în cavitatea bucală, între dinți și se strâng buzele în jurul ei, fără a o mușca.
6. Imediat după ce pacientul începe să inspire pe gură, se apasă pe capătul superior al flaconului, pentru a elibera propionatul de fluticazonă, în timp ce se inspiră calm și profund.
7. În timp ce pacientul își ține respirația, se scoate flaconul din cavitatea bucală și se îndepărtează degetul de pe partea superioară a acestuia. Pacientul continuă să își țină respirația atât timp cât poate, fără a forța.
8. Pentru a administra un al doilea puf, se menține flaconul în poziție verticală și se așteaptă aproximativ o jumătate de minut, înainte de a repeta etapele, de la etapa 3 la etapa 7.
9. După administrarea pufurilor, se clătește cavitatea bucală cu apă și se scuipe.
10. Se pune la loc capacul piesei bucale prin apăsare fermă, până când se aude un mic zgomot.

### IMPORTANT

Pacientul nu trebuie să se grăbească la etapele 5, 6 și 7. Este important să înceapă inspirul cât mai lent posibil, chiar înainte de a acționa flaconul. Se recomandă exersarea, la început de câteva ori în fața unei oglinzi. Dacă pacientul observă o "ceață" ieșind din capătul flaconului sau din colțurile gurii, trebuie să reînceapă administrarea, de la etapa 2.

### *Copii*

Copiii mici ar putea avea nevoie de ajutor și este necesar ca un adult să manipuleze flaconul pentru ei. Încurajați copilul să expire și acționați flaconul imediat după ce copilul începe să inspire. Exersați tehnica împreună. Copiii mai mari sau persoanele fără forță trebuie să țină flaconul cu ambele mâini. Se pun cele două arătătoare pe capătul superior al flaconului și ambele police pe bază, sub piesa bucală.

### Curățare

Flaconul trebuie curățat cel puțin o dată pe săptămână.

1. Se îndepărtează capacul piesei bucale.
2. A nu se scoate flaconul de metal din învelișul de plastic .
3. Se curăță interiorul și exteriorul piesei bucale cu un șervețel uscat.
4. Se re poziționează capacul piesei bucale.

A NU SE PUNE FLACONUL DIN METAL ÎN APĂ.

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

Irlanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11114/2018/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reinnoirea autorizare - Noiembrie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.