

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Flixotide Diskus 100 micrograme pulbere de inhalat

Flixotide Diskus 250 micrograme pulbere de inhalat

Flixotide Diskus 500 micrograme pulbere de inhalat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Flixotide Diskus 100 micrograme

Fiecare doză conține propionat de fluticazonă micronizat 100 micrograme.

Excipient: lactoză monohidrat până la 12,5 mg.

Flixotide Diskus 250 micrograme

Fiecare doză conține propionat de fluticazonă micronizat 250 micrograme.

Excipient: lactoză monohidrat până la 12,5 mg.

Flixotide Diskus 500 micrograme

Fiecare doză conține propionat de fluticazonă micronizat 500 micrograme.

Excipient: lactoză monohidrat până la 12,5 mg.

Fiecare dispozitiv inhalator eliberează 28 sau 60 de doze.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere de inhalat

Pulbere fină de culoare albă până la 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 caracteristice crizei de astm bronșic în timpul zilei, mai frecvent de o dată pe săptămână și/sau în cursul nopții, 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 managementul 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

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.

Flixotide Diskus este destinat numai administrării pe cale inhalatorie orală.

Astm bronșic

Efectul terapeutic apare după 4 până la 7 zile de la inițierea tratamentului, deși unele 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 eficace sau dacă simt nevoia creșterii frecvenței de administrare a acestor medicamente, trebuie efectuat un consult medical de specialitate.

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 16 ani

Doza uzuală este de 100 până la 1000 micrograme propionat de fluticazonă, administrată inhalator, de 2 ori pe zi.

Doza inițială de propionat de fluticazonă trebuie stabilită în funcție de severitatea bolii:

Astm bronșic ușor	100-250 micrograme propionat de fluticazonă, administrat inhalator, de 2 ori pe zi
Astm bronșic moderat	250-500 micrograme propionat de fluticazonă, administrat inhalator, de 2 ori pe zi
Astm bronșic sever	500-1000 micrograme propionat de fluticazonă, administrat inhalator, de 2 ori pe zi

Ulterior, doza poate fi ajustată până la realizarea controlului simptomelor sau doza poate fi micșorată până la doza minimă eficace, 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 sub 16 ani

Doza uzuală este 50 până la 200 micrograme propionat de fluticazonă, administrată inhalator, de 2 ori pe zi.

La majoritatea copiilor și adolescenților, simptomele determinate de astmul bronșic sunt controlate adecvat prin administrarea unor doze de 50 până la 100 micrograme propionat de fluticazonă, de 2 ori pe zi. La acei pacienți al căror astm bronșic nu este suficient controlat, se poate obține un beneficiu terapeutic suplimentar prin creșterea dozei până la 200 micrograme propionat de fluticazonă, de 2 ori pe zi.

Doza inițială de propionat de fluticazonă administrată la copii și adolescenți trebuie calculată în funcție de severitatea afecțiunii.

Ulterior, doza poate fi ajustată până la realizarea controlului simptomelor iar dozele pot fi micșorate până la doza minimă eficace, în funcție de răspunsul clinic individual.

Copii cu vârsta mai mică de 4 ani

Acest dispozitiv nu este recomandat pentru utilizarea la copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 4 ani. Pentru această grupă de vârstă sunt disponibile alte dispozitive pentru administrare inhalatorie.

Bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC)

Adulți: doza uzuală este de 500 micrograme 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 tratament nu se observă ameliorarea simptomatologiei, se impune reexaminarea medicală a pacientului.

Numai Flixotide Diskus 250 micrograme sau Flixotide Diskus 500 micrograme este adecvat pentru administrarea acestei doze.

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozelor la vârstnici sau la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Abordarea terapeutică a astmului bronșic trebuie realizată conform criteriilor de stadializare ale astmului bronșic, iar răspunsul terapeutic trebuie monitorizat clinic și prin teste funcționale pulmonare.

Creșterea frecvenței de administrare inhalatorie a dozelor de β_2 -agoniști cu durată scurtă de acțiune, pentru controlul simptomatologiei astmului bronșic, indică reducerea controlului afecțiunii. În acest caz, schema de tratament a pacientului trebuie reevaluată.

Agravarea bruscă și progresivă a simptomelor astmului bronșic poate pune viața în pericol și trebuie avută în vedere creșterea dozei de corticosteroid. La pacienții cu risc, trebuie instituită monitorizarea zilnică a debitului respirator.

Flixotide Diskus nu este destinat administrării în crizele de astm bronșic, ci este indicat în tratamentul de lungă durată al astmului bronșic persistent.

Pentru ameliorarea simptomatologiei, eventual dispariția simptomelor crizei de astm bronșic, poate fi necesară administrarea unui bronhodilatator cu acțiune rapidă și de scurtă durată, de obicei administrat pe cale inhalatorie.

Similar oricărui corticosteroid administrat inhalator, pot să apară efecte sistemice, în special în cazul utilizării unor doze mari, timp îndelungat. Probabilitatea de apariție a efectelor sistemice este mai mică în cazul administrării corticosteroidelor pe cale inhalatorie comparativ cu administrarea pe cale orală (vezi pct. 4.9). Efectele sistemice care pot să apară includ sindrom Cushing, facies cushingoid, supresia axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian, 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 și adolescenți). Ca urmare, este importantă scăderea treptată a dozelor de corticosteroid până la cea mai mică doză care controlează simptomele (vezi pct. 4.8).

La copiii tratați timp îndelungat cu corticosteroidi administrați inhalator, se recomandă măsurarea periodică a înălțimii.

Anumite persoane pot prezenta o susceptibilitate mai mare la efectele corticosteroizilor administrați inhalator comparativ cu majoritatea pacienților.

Datorită posibilității inhibării axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian, pacienții cărora li s-a înlocuit tratamentul cu corticosteroizi administrați pe cale orală cu tratamentul cu propionat de fluticazonă administrată inhalator, trebuie supravegheați atent, iar funcția corticosuprarenalei trebuie monitorizată periodic.

După introducerea în schema de tratament a propionatului de fluticazonă administrat inhalator, întreruperea tratamentului cu corticosteroizi administrați sistemic trebuie efectuată treptat, iar pacienții trebuie sfătuiți să poarte un card de atenționare care cuprinde informații referitoare la dozele suplimentare de corticosteroid necesare 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 rinita alergică sau eczeme, ale căror simptome au fost controlate anterior prin administrarea sistemică de corticosteroid.

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

Foarte rar, au fost raportate creșteri ale glicemiei (vezi pct.4.8). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienți cu antecedente de diabet zaharat.

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

După punerea pe piață, la pacienții tratați concomitent cu propionat de fluticazonă și ritonavir au fost raportate interacțiuni medicamentoase semnificative care au determinat reacții adverse sistemice la corticosteroizi, incluzând sindrom Cushing și supresie corticosuprarenală. Ca urmare, administrarea concomitentă de propionat de fluticazonă și ritonavir trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul terapeutic potențial depășește riscul apariției reacțiilor adverse sistemice determinate de corticosteroizi (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).

Posibilitatea apariției reacțiilor adverse datorate utilizării anterioare sau intermitente a corticosteroizilor administrați oral, poate persista o perioadă de timp. Gradul insuficienței corticosuprarenaliene poate impune necesitatea efectuării unui consult medical de specialitate înaintea procedurilor chirurgicale programate.

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.

Flixotide Diskus conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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 scăzută, datorită metabolizării în proporție mare la primul pasaj hepatic și datorită eliminării sistemice crescute, mediate de izoenzima CYP 3A4 a citocromului P 450 la nivelul intestinului și ficatului. Ca urmare, sunt puțin probabile interacțiuni medicamentoase mediate de propionatul de fluticazonă care să fie semnificative clinic.

Un studiu privind interacțiunile medicamentoase efectuat la voluntari sănătoși, a demonstrat că ritonavirul (inhibitor puternic al citocromului P450 3A4) poate crește foarte mult 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 sistemice determinate de corticosteroizi, incluzând sindrom Cushing și supresie corticosuprarenală. Ca urmare, administrarea concomitentă a propionatului de fluticazonă și a ritonavirului trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul terapeutic așteptat depășește riscul potențial de apariție a reacțiilor adverse sistemice determinate de corticosteroid.

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 alți inhibitori ai izoenzimei CYP 3A4 a citocromului P 450 determină creșteri neglijabile (în cazul eritromicinei) sau minore (în cazul ketoconazolului) ale concentrației plasmatice a propionatului de fluticazonă, fără scăderea 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 corticosteroizilor, în cazul expunerii sistemice la doze mult mai mari decât dozele terapeutice recomandate pentru administrarea inhalatorie.

Alăptarea

Nu s-a studiat excreția propionatului de fluticazonă în laptele uman. La femelele de șobolan aflate în perioada de alăptare s-a evidențiat prezența propionatului de fluticazonă în lapte doar în cazul în care, după administrarea subcutanată de propionat de fluticazonă, s-au obținut concentrații plasmatice măsurabile. Totuși, la pacientele tratate 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 influențeze capacitatea 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.

Aparate, organe și sisteme	Reacții adverse la medicament
Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Candidoză ¹ orală și faringiană
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	Angioedem (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	
Foarte rare	Efecte sistemice ² incluzând 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 (în special la copii)
Cu frecvență necunoscută	Depresie, agresivitate (în special la copii)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	Disfonie ³
Foarte rare	Bronhospasm paradoxal (vezi pct. 4.4)
Cu frecvență necunoscută	Epistaxis
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Frecvente	Contuzii (vânătaii)

¹ La pacienți la care apare candidoză oro-faringiană, după inhalarea medicamentului, poate fi utilă clătirea cu apă a cavității bucale. Candidoza simptomatică poate fi tratată cu antifungice topice, timp în care se continuă tratamentul cu propionat de fluticazonă.

² Vezi pct. 4.4.

³ La unii pacienți, propionatul de fluticazonă poate determina disfonie. Poate fi utilă clătirea cu apă a cavității bucale, imediat după inhalare.

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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
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.

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Inhalarea accidentală de propionat de fluticazonă, în doze mai mari decât cele recomandate, poate determina supresia temporară a axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian. În acest caz nu sunt necesare măsuri terapeutice de urgență, deoarece funcția corticosuprarenalei revine la normal în decursul a câteva zile.

Dacă se continuă administrarea unor doze mai mari decât cele recomandate, pentru perioade îndelungate de timp, poate să apară supresia semnificativă a glandei corticosuprarenale. Au fost raportate foarte rar cazuri de insuficiență corticosuprarenaliană acută apărute la copii expuși la doze mai mari decât cele recomandate (peste 1000 micrograme pe zi), pentru perioade lungi de timp (câteva luni sau ani); reacțiile adverse includ hipoglicemie și sechele consecutive (pierderea conștienței și/sau convulsii). Factorii declanșatori ai insuficienței corticosuprarenaliene acute includ traumatisme, intervenții chirurgicale, infecții sau orice scădere bruscă a dozei.

Tratament

Pacienții tratați cu doze mai mari decât cele recomandate trebuie strict monitorizați iar doza trebuie scăzută treptat.

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

Administrat pe cale inhalatorie, în doze recomandate, propionatul de fluticazonă prezintă acțiune antiinflamatoare puternică la nivelul plămânilor, determinând ameliorarea simptomatologiei și scăderea numărului de exacerbări ale astmului bronșic.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a propionatului de fluticazonă pentru fiecare dintre dispozitivele de administrare disponibile, a fost estimată din datele farmacocinetice în 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 observat un nivel scăzut de expunere sistemică în urma administrării de propionat de fluticazonă pe cale inhalatorie. Absorbția sistemică se produce îndeosebi la nivel pulmonar și este inițial rapidă, apoi prelungită. Medicamentul depus la nivelul cavității bucale și faringelui poate fi înghițit, dar are o contribuție minimă la expunerea sistemică, datorită hidrosolubilității scăzute și metabolizării presistemice, rezultând o disponibilitate după administrarea orală mai mică de 1%. Expunerea sistemică crește liniar cu doza inhalată.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru este mare (aproximativ 300 l). Legarea de proteinele plasmatică este de 91%.

Metabolizare

Propionatul de fluticazonă este eliminat foarte rapid din circulația sistemică, în principal prin metabolizarea la un metabolit inactiv, acid carboxilic, prin intermediul izoenzimei CYP 3A4 a citocromului P 450. Este necesară prudență în cazul administrării concomitente cu alți inhibitori ai CYP 3A4, deoarece există riscul creșterii 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 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

În studiile clinice 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. Acestea pot determina îmbunătățirea semnificativă a calității vieții.

Studiul TORCH (TOWards a Revolution in COPD Health)

Studiul TORCH, desfășurat pe o perioadă de 3 ani, a analizat efectele tratamentului cu salmeterol-propionat de fluticazonă Accuhaler/Diskus în doze de 50/500 micrograme, administrat de 2 ori pe zi, salmeterol Accuhaler/Diskus în doză de 50 micrograme, administrată de 2 ori pe zi, fluticazonă Accuhaler/Diskus în doză de 500 micrograme, administrată de 2 ori pe zi sau cu placebo, asupra mortalității de orice cauză la pacienții cu BPOC. Pacienții cu BPOC moderată până la severă cu VEMS inițial <60% din valoarea normală prezisă, au fost incluși într-un studiu randomizat dublu-orb. Pe parcursul studiului, pacienților li s-a permis administrarea medicamentelor utilizate în BPOC, cu excepția altor corticosteroizilor inhalatori, bronhodilatatoarelor cu durată lungă de acțiune și a corticosteroizilor sistemici administrați îndelungat. Durata de supraviețuire la 3 ani a fost determinată pentru fiecare pacient, indiferent dacă acesta s-a retras sau nu din studiu. Criteriul final principal de evaluare a studiului a fost scăderea mortalității de orice cauză la 3 ani prin administrarea salmeterol-fluticazonă comparativ cu placebo.

	Placebo N=1524	Salmeterol 50 N=1521	Propionat de fluticazonă 500 N=1534	Salmeterol- propionat de fluticazonă 50/500 N=1533
Mortalitatea de orice cauză la 3 ani				
Număr de decese (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Risc relativ comparativ cu placebo (Interval de încredere)	N/A	0,879 (0,73, 1,06)	1,060 (0,89, 1,27)	0,825 (0,68, 1,00)
Valoarea p		0,180	0,525	0,052*
Risc relativ Salmeterol-Propionat de fluticazonă 50/500 comparativ cu componentele (Interval de încredere)	N/A	0,932 (0,77, 1,13)	0,774 (0,64, 0,93)	N/A
Valoarea p		0,481	0,007	

* Valoarea p ajustată obținută în 2 analize intermediare asupra comparării eficacității inițiale prin analize stratificate de tip log pentru statusul fumător/nefumător.

Asocierea salmeterol- propionat de fluticazonă a scăzut riscul de deces în orice moment pe parcursul celor 3 ani cu 17,5%, comparativ cu placebo (risc relativ 0,825 (interval de încredere 95%: 0,68, 1,00, p=0,052); toate valorile ajustate în funcție de analizele intermediare). S-a realizat o scădere cu 12% a riscului de deces de orice cauză, în orice moment pe parcursul celor 3 ani de tratament cu salmeterol, comparativ cu placebo (p=0,180) și o creștere a acestui risc cu 6% în cazul administrării propionatului de fluticazonă, comparativ cu placebo (p=0,525).

O analiză suplimentară care a utilizat analiza riscului proporțional Cox (Cox's Proportional Hazards) a furnizat o valoare a riscului relativ de 0,811 (interval de încredere 95%: 0,670, 0,982, p=0,031) pentru asocierea salmeterol - propionat de fluticazonă comparativ cu placebo, rezultat care reprezintă o scădere cu 19% a riscului de deces în orice moment pe parcursul celor 3 ani de studiu. Acest model a fost adaptat în funcție de o serie de factori importanți (statusul fumător/nefumător, vârstă, sex, regiune

geografică, VEMS inițial și IMC-indicele de masa corporală). Nu s-a dovedit că acești factori modifică efectele terapeutice.

Procentul de pacienți care a decedat în timpul celor 3 ani datorită unor complicații ale BPOC a fost de 6% pentru grupul placebo, 6,1% pentru grupul tratat cu salmeterol, 6,9% pentru grupul tratat cu propionat de fluticazonă și 4,7% pentru grupul tratat cu asocierea salmeterol - propionat de fluticazonă.

Asocierea salmeterol - fluticazonă a scăzut incidența exacerbărilor de intensitate moderată până la severă cu 25% (interval de încredere 95%: 19%, 31%; $p < 0,001$) comparativ cu placebo. Tratamentul cu asocierea salmeterol - propionat de fluticazonă a scăzut incidența exacerbărilor cu 12% comparativ cu salmeterol administrat în monoterapie (interval de încredere 95%: 5%, 19%, $p = 0,002$) și cu 9% comparativ cu monoterapia cu propionat de fluticazonă (interval de încredere 95%: 1%, 16%, $p = 0,024$). Asocierea salmeterol - propionat de fluticazonă a determinat o scădere semnificativă a incidenței exacerbărilor comparativ cu placebo, de 15% (interval de încredere 95%: 7%, 22%; $p < 0,001$), respectiv de 18% (interval de încredere 95%: 11%, 24%; $p < 0,001$).

Calitatea vieții legată de starea de sănătate măsurată cu ajutorul chestionarului standardizat St.George, a fost ameliorată la toate grupurile de tratament comparativ cu placebo. Ameliorarea medie după 3 ani de tratament cu asocierea salmeterol - propionat de fluticazonă comparativ cu placebo a fost de -3,1 unități (interval de încredere 95%: -4,1, -2,1; $p < 0,001$), comparativ cu salmeterol administrat în monoterapie la care a fost de -2,2 unități ($p < 0,001$) și comparativ cu propionatul de fluticazonă administrată în monoterapie unde valoarea a fost de -1,2 unități ($p = 0,017$).

Pe durata celor 3 ani de studiu, valorile VEMS au fost mai mari la pacienții tratați cu asocierea salmeterol - propionat de fluticazonă comparativ cu valorile la pacienții din grupul placebo (diferența medie de-a lungul celor 3 ani a fost 92 ml, interval de încredere 95%: 75, 108 ml; $p < 0,001$). De asemenea, asocierea salmeterol - propionat de fluticazonă a fost mai eficace decât salmeterol sau propionatul de fluticazonă în monoterapie în ameliorarea VEMS-ului (diferența medie 50 ml, $p < 0,001$ pentru salmeterol și 44 ml, $p < 0,001$ pentru propionatul de fluticazonă).

Probabilitatea apariției pneumoniei, raportată ca reacție adversă, estimată pe durata a 3 ani, a fost 12,3% în cazul placebo, 13,3% pentru salmeterol în monoterapie, 18,3% pentru propionatul de fluticazonă și 19,6% pentru asocierea salmeterol - propionat de fluticazonă (rata riscului pentru asocierea salmeterol - propionat de fluticazonă comparativ cu placebo: 1,64, interval de încredere 95%: 1,33, 2,01, $p < 0,001$). Nu s-a dovedit o creștere a numărului de decese având drept cauză pneumonia; decesele survenite în timpul tratamentului și care au fost raportate având drept cauză principală pneumonia au fost în număr de 7 în cazul în care s-a administrat placebo, 9 în cazul tratamentului cu salmeterol, 13 în cazul tratamentului cu fluticazonă și 8 în cazul tratamentului cu asocierea salmeterol - propionat de fluticazonă. Nu s-a estimat o diferență semnificativă în ceea ce privește frecvența de apariție a fracturilor osoase (5,1% în cazul placebo, 5,1% în cazul salmeterolului, 5,4% în cazul propionatului de fluticazonă și 6,3% în cazul asocierii salmeterol - propionat de fluticazonă; riscul relativ pentru salmeterol - propionat de fluticazonă comparativ cu placebo: 1,22, interval de încredere 95%: 0,87, 1,72, $p = 0,248$). Frecvența de apariție a reacțiilor adverse de tipul tulburări oculare, tulburări la nivelul oaselor și tulburări la nivelul axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian a fost mică și nu s-a observat nicio diferență între grupurile de pacienți. Nu a fost evidențiată creșterea frecvenței de apariție a evenimentelor adverse cardiace la grupurile tratate cu salmeterol.

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 (II 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 (II 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 corticosteroizilor potenți și numai la doze cu mult mai mari decât cele administrate în scop terapeutic. Nu au fost observate reacții adverse noi în cadrul studiilor de toxicitate după administrarea de doze repetate, studiilor asupra funcției de reproducere sau studiilor de teratogenă.

In vitro și *in vivo*, propionatul de fluticazonă nu a prezentat activitate mutagenă și nu a demonstrat potențial carcinogen la rozătoare. De asemenea, s-a dovedit a fi neiritant și nesensibilizant la animale.

6 PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Flixotide Diskus 100 micrograme: 2 ani

Flixotide Diskus 250 micrograme: 3 ani

Flixotide Diskus 500 micrograme: 3 ani

6.4 Precauții speciale de păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

A se feri de umezeală.

Flixotide Diskus este introdus într-o folie metalică sigilată, care trebuie deschisă numai când medicamentul este utilizat pentru prima dată. Odată desfăcută, folia metalică de ambalaj trebuie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

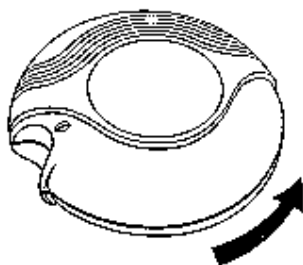
Cutie cu un dispozitiv inhalator din plastic sub formă de disc, conținând un blister din PVC/Al a 28 sau 60 de doze individuale, introdus în folie laminată.
Flixotide Diskus este introdus într-o folie metalică sigilată.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

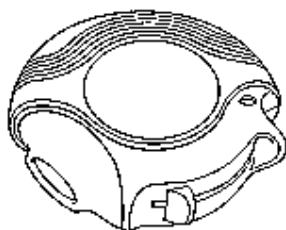
Flixotide Diskus este introdus într-o folie metalică sigilată. Această folie asigură protecție față de umezeală și trebuie deschisă numai când utilizați medicamentul pentru prima dată. Odată desfăcută, folia metalică de ambalaj trebuie aruncată.

ÎNCHIS:

Când se scoate Flixotide Diskus din cutie și se îndepărtează folia metalică, acesta este în poziția închis.



DESCHIS:



Flixotide Diskus conține 28 sau 60 de doze individuale de medicament, sub formă de pulbere.

Fiecare doză este măsurată cu exactitate și protejată pentru asigurarea sterilității. Dispozitivul nu poate fi reumplut.

Indicatorul pentru doze cu care este prevăzut dispozitivul Flixotide Diskus indică numărul de doze disponibile. Ultimele 5 doze (numerele de la 5 la 0) sunt colorate în roșu pentru a avertiza atunci când au mai rămas puține doze.

Flixotide Diskus este ușor de utilizat. Când pacientul are nevoie de o doză trebuie să parcurgă cele 5 etape prezentate mai jos:

1. Deschidere
2. Încărcare doză
3. Inhalare
4. Închidere
5. Clătire

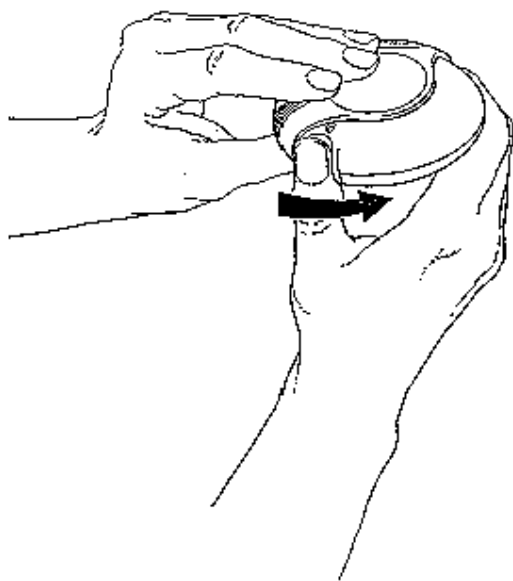
Modul de funcționare a Flixotide Diskus

Prin culisare, pârghia Flixotide Diskus deschide un mic orificiu în piesa bucală și eliberează o doză, pregătită pentru inhalare. La închiderea Flixotide Diskus pârghia revine automat la poziția inițială. Carcasa din plastic protejează dispozitivul Flixotide Diskus atunci când nu este utilizat.

Mod de utilizare Flixotide Diskus

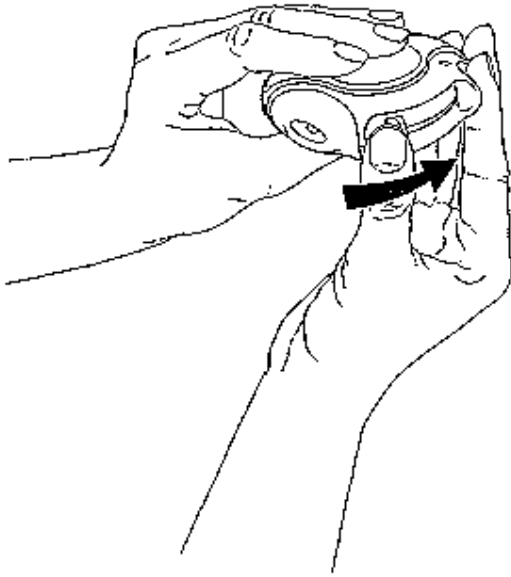
1. Deschidere

Pentru a deschide Flixotide Diskus se ține dispozitivul din plastic într-o mână și se apasă cu degetul mare al celeilalte mâini pe locul special pentru deget. Se rotește piesa cu degetul până la capăt.



2. Încărcarea dozei

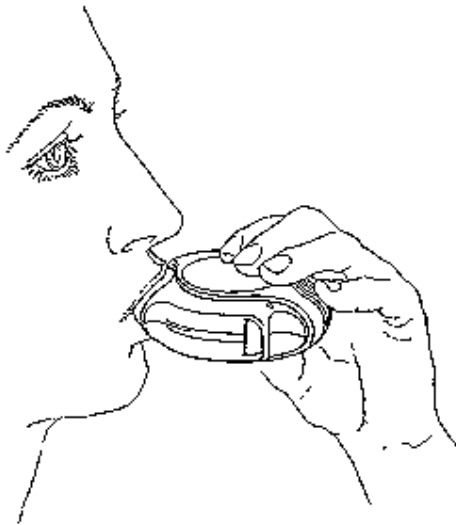
Se ține Flixotide Diskus cu piesa bucală spre pacient. Se culisează pârghia spre în afară până se aude un clic. Flixotide Diskus este acum gata de utilizare. De fiecare dată când pârghia este împinsă înapoi, se pregătește o doză pentru inhalare. Acest lucru este arătat de indicatorul de doze. Pacientul nu trebuie să se joace cu pârghia, deoarece se pierd doze.



3. Inhalare

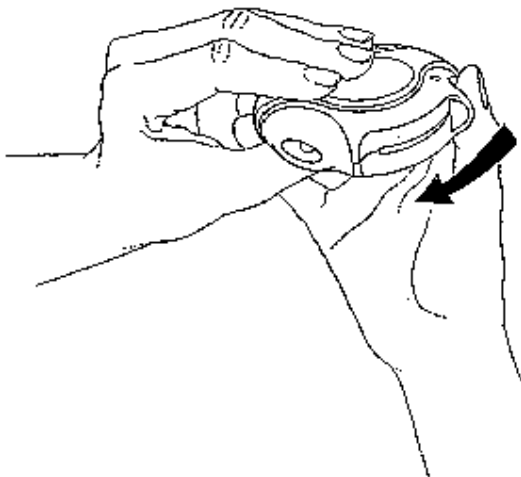
Înainte de a începe să inhaleze doza, pacientul trebuie să citească cu atenție acest punct.

- Se ține Flixotide Diskus la distanță de gură. Se expiră profund. Nu trebuie expirat niciodată în Flixotide Diskus.
- Se pune piesa bucală între buze. Se inspiră profund pe gură prin Flixotide Diskus, NU prin nas. Eventual trebuie precizat pacientului să își preseze nările cu 2 degete.
- Se îndepărtează Flixotide Diskus de la nivelul gurii.
- Se ține respirația timp de aproximativ 10 secunde sau atât timp cât se poate.
- Se expiră încet.



4. Închidere

Pentru a închide Flixotide Diskus se pune degetul mare în locul special pentru deget și se rotește către pacient atât cât este posibil. Când se închide Flixotide Diskus se aude un clic. Pârghia revine automat la poziția inițială. Flixotide Diskus este acum gata de reutilizare.



5. Clătire

După administrare, se clătește cavitatea bucală cu apă și se scuipă.

Dacă pacientului i s-a indicat să își administreze două doze inhalatorii consecutive, trebuie să închidă Flixotide Diskus și să repete etapele de la 1 la 4.

NU TREBUIE UITAT

- Flixotide Diskus trebuie menținut uscat.
- Trebuie ținut închis când nu este utilizat.
- Nu se expiră niciodată în Flixotide Diskus.
- Pacientul trebuie să acționeze pârghia de încărcare doar atunci când este pregătit să inhaleze o doză.
- Nu trebuie depășită doza recomandată.
- A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GLAXOSMITHKLINE (IRELAND) LIMITED
12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Flixotide Diskus 100 micrograme: 2336/2010/01-02

Flixotide Diskus 250 micrograme: 2337/2010/01-02

Flixotide Diskus 500 micrograme: 2338/2010/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Ianuarie 2010

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>.