

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Flixotide Diskus 50 MCG, 50 mikrogrammi/annuses inhalatsioonipulber
Flixotide Diskus 100 MCG, 100 mikrogrammi/annuses inhalatsioonipulber
Flixotide Diskus 250 MCG, 250 mikrogrammi/annuses inhalatsioonipulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Inhalatsioonipulber sisaldab 1 annuses 50 mikrogrammi, 100 mikrogrammi või 250 mikrogrammi flutikasoonpropionaati.

INN. *Fluticasonum*

Abiaine laktoosmonohüdraat.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Annustatud valge inhalatsioonipulber mitmeannuselises pulberinhalaatoris (Diskus`es).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bronhiaalastma hoogude ja/või bronhospasmi profülaktika.
Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) ravi kombinatsioonis pikatoimelise bronhodilataatoriga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Patsientidele tuleb selgitada inhaleeritava flutikasoonpropionaat-ravi profülaktilist iseloomu ning rõhutada asjaolu, et ravimit tuleb manustada regulaarselt, seda ka sümptomite puudumisel.

Astma

Flixotide`i manustatakse eranditult sissehingamise teel. Annustamine on individuaalne. Terapeutiline toime saabub 4...7 päeva jooksul, ent patsientidel, kes pole varem inhaleeritavaid glükokortikosteroide manustanud, võib esmane ravitoime ilmneda juba 24 tunni jooksul. Kui ravi käigus selgub, et lühitoimeline bronhodilataator ei ole piisavalt efektiivne või patsient vajab tavalisest suuremaid annuseid, tuleb pöörduda arsti poole.

Täiskasvanud ja üle 16-aastased lapsed: 100...1000 mikrogrammi 2 korda ööpäevas.

Algannus peab vastama haiguse raskusastmele:

kerge bronhiaalastma korral 100...250 mikrogrammi 2 korda ööpäevas;

mõõduka bronhiaalastma korral 250...500 mikrogrammi 2 korda ööpäevas

raske bronhiaalastma korral 500...1000 mikrogrammi 2 korda ööpäevas.

Annust kohandatakse kuni astmasümptomite taandumiseni ning seejärel vähendatakse väikseima efektiivse annuseni vastavalt individuaalsele ravivastusele.

Teise võimalusena võib flutikasoonpropionaadi algannuseks võtta poole väiksema annuse beklometasoonidipropionaadi või ekvivalentse inhaleeritava ravimi ööpäevasest annusest.

Üle 4-aastased lapsed: 50...200 mikrogrammi 2 korda ööpäevas. Lastele piisab enamasti annusest 50...100 mikrogrammi 2 korda ööpäevas, kuid piisava toime puudumisel võib annust suurendada 200 mikrogrammini 2 korda ööpäevas. Lastele manustatav algannus peab lähtuma nende haiguse raskusastmest. Annust kohandatakse kuni astmasümptomite taandumiseni või vähendatakse väikseima efektiivse annuseni vastavalt individuaalsele ravivastusele.

Alla 4-aastased lapsed: Selles vanuserühmas ei ole Diskus'e kasutamine soovitatav.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

Täiskasvanud: 500 mikrogrammi flutikasoonpropionaati 2 korda ööpäevas, kasutatuna lisaks pikatoimelisele bronhodilataatorile (nt pikatoimelisele beeta 2-adrenomimeetikumile). Ravimit peab kasutama iga päev ning optimaalse toime saavutamiseks võib kuluda 3...6 kuud. Kui selle aja möödudes ei ole paranemist ilmnunud, peab patsienti täiendavalt uurima. Selle annuse manustamiseks sobib ainult 250 mikrogrammi sisaldav Diskus.

Patsientide erirühmad: Eakatel ja maksa- või neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Lühitoimeliste inhaleeritavate beeta-2-adrenomimeetikumide annuse suurendamise vajadus ravi ajal näitab seisundi halvenemist ja sellisel juhul tuleb korrigeerida raviskeemi.

Ootamatu ja progresseeruv seisundi halvenemine on potentsiaalselt eluohtlik ning sellises olukorras tuleb kaaluda glükokortikosteroidide annuse suurendamist. Ohustatud patsientidel tuleb iga päev mõõta ekspiraatorset tippvoolu.

Inhaleeritavate glükokortikosteroidide kasutamisel võivad ilmneda süsteemsed toimed, eriti suurte annuste pikaajalisel kasutamisel. Süsteemsete toimete teke on palju vähem tõenäoline kui suukaudsete glükokortikosteroidide kasutamisel (vt lõik 4.9). Võimalikud süsteemsed toimed on järgmised: Cushingi sündroom, Cushingi sündroomile sarnased sümptomid, neerupealiste funktsiooni pärssumine, kasvupeetus lastel ja noorukitel, luu mineraalse tiheduse vähenemine ja harvem erinevad psühholoogilised või käitumuslikud muutused, sh psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressiivsus (eriti lastel). Seetõttu on oluline, et inhaleeritava glükokortikosteroidi annust vähendataks järk-järgult väikseima efektiivse annuseni (vt lõik 4.8).

Soovitatav on kasvu regulaarne jälgimine lastel, kes saavad pikaajalist ravi inhaleeritavate glükokortikosteroididega.

Neerupealiste funktsiooni võimaliku languse tõttu nõuab suukaudseid glükokortikosteroidide kasutavate patsientide üleviimine inhaleeritavale flutikasoonpropionaadile erilist tähelepanu ning neerupealiste funktsiooni regulaarset jälgimist.

Pärast inhaleeritava flutikasoonpropionaadi kasutuselevõtmist peab süsteemse ravi lõpetama järk-järgult ning patsiendid võiksid endaga kaasas kanda hoiatuskaarti, millel on näidatud, et nad vajavad stressiperioodidel täiendavat ravi süsteemselt toimivate glükokortikosteroididega.

Neerupealiste funktsiooni võimaliku langusega tuleb arvestada ka erakorralistes (sh kirurgiline operatsioon) ja plaanilistes, tõenäoliselt stressi põhjustavates situatsioonides, eriti pikaajaliselt suuri annuseid kasutavatel patsientidel. Kaaluda tuleb täiendava süsteemse glükokortikosteroidravi kasutamist vastavalt kliinilisele olukorrale (vt lõik 4.9).

Süsteemselt toimiva glükokortikosteroidravi asendamine inhalatsioonraviga võib põhjustada süsteemse ravi poolt pärssitud allergiasümptomite ilmnemist (allergiline nohu või ekseem).

Ravi flutikasoonpropionaadiga ei tohi lõpetada järsku.

Kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel võivad tekkida nägemishäired. Kui patsiendil tekib nägemise ähmastumine või muud nägemishäired, tuleb kaaluda patsiendi suunamist silmaarsti juurde võimalike põhjuste kindlaks tegemiseks, milleks võivad olla katarakt, glaukoom või harvaesinevad haigused, näiteks tsentraalne seroosne korioretinopaatia, millest on teatatud kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel.

Väga harva on kirjeldatud veresuhkru taseme tõusu (vt lõik 4.8) ning sellega tuleb arvestada ravimi määramisel suhkurtõve anamneesiga patsientidele.

Nagu ka teiste inhaleeritavate glükokortikosteroidide korral, tuleb erilist tähelepanu pöörata ravimi manustamisel kopsutuberkuloosiga patsientidele.

Turuletulekujärgselt on flutikasoonpropionaadi ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel kirjeldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid, mille tagajärjel on tekkinud glükokortikosteroididele iseloomulikud süsteemsed toimed, sh Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssumine. Seetõttu tuleb flutikasoonpropionaadi ja ritonaviiri samaaegset kasutamist vältida, välja arvatud juhul, kui potentsiaalne kasu patsiendile ületab glükokortikosteroidide süsteemsete kõrvaltoimete ohu (vt lõik 4.5).

Nagu ka muu inhalatsioonravi korral, võib pärast manustamist ilmned paradoksaalne bronhospasm, mis väljendub kohe pärast ravimi inhaleerimist vilistava hingamise süvenemisena. Sellisel juhul tuleb koheselt flutikasoonpropionaadi kasutamine katkestada ning kasutada mõnda kiire- ja lühitoimelist inhaleeritavat bronhodilataatorit, hinnata patsiendi seisundit ning vajadusel määrata alternatiivne ravi (vt lõik 4.8).

Inhaleeritavate kortikosteroididega ravitud KOK-iga patsientidel on täheldatud pneumoonia, sealhulgas haiglaravi vajava pneumoonia esinemissageduse suurenemist. Leitud on mõningaid tõendeid pneumoonia tekkeriski suurenemise kohta steroidide annuse suurendamisel, aga seda ei ole kõigi uuringute lõikes lõplikult tõestatud.

Puuduvad veenvad tõendid inhaleeritavate kortikosteroidpreparaatide klassisiseste erinevuste kohta seoses pneumoonia tekkeriski raskusastmega.

Arstid peavad jääma valvsaks võimaliku pneumoonia tekkimise suhtes KOK-iga patsientidel, sest selliste infektsioonide kliinilised tunnused kattuvad KOK-i ägenemise sümptomitega.

KOK-iga patsientide pneumoonia tekkeriski tegurite hulka kuuluvad suitsetamine, kõrgem iga, madal kehamassiindeks (KMI) ja raske KOK.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tavapärastes tingimustes on inhaleerimise järgselt tsütokroom CYP3A4 poolt vahendatud ulatusliku maksas ja sooles toimuva esmase metabolismi ja suure süsteemse kliirensi tõttu ravimi kontsentratsioon plasmas väike, seega on kliiniliselt oluliste koostoimete teke ebatõenäoline.

Tervete isikutega teostatud koostoimeuuringust ilmnes, et ritonaviiri (tugevatoimeline tsütokroom CYP3A4 inhibiitor) toimed võib flutikasoonpropionaadi plasmakontsentratsioon oluliselt suurendada, mille tulemusena väheneb märkimisväärselt seerumi kortisoolisisaldus.

Turuletulekujärgselt on inhaleeritava flutikasoonpropionaadi ja ritonaviiri kooskasutavatel patsientidel kirjeldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid, mille tagajärjel on tekkinud glükokortikosteroididele iseloomulikud süsteemsed toimed, sh Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssumine. Seetõttu tuleb flutikasoonpropionaadi ja ritonaviiri samaaegset kasutamist vältida ning kasutada seda vaid juhul, kui potentsiaalne kasu patsiendile ületab glükokortikosteroidide süsteemsete kõrvaltoimete ohu.

Teiste tugevatoimeliste CYP3A inhibiitorite, sealhulgas kobitsistaati sisaldavate ravimite samaaegne kasutamine eeldatavalt suurendab flutikasoonpropionaadi süsteemsete kõrvaltoimete riski.

Teised tsütokroom CYP3A4 inhibiitorid põhjustavad flutikasoonpropionaadi süsteemse ekspositsiooni ebaolulist (erütromütsiin) ja vähest (ketokonasool) suurenemist ilma seerumi kortisoolisisalduse märkimisväärse vähenemiseta. Koosmanustamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravi kasulikkus kaalub üles kortikosteroidi süsteemsete kõrvaltoimete võimaliku suurenenud riski. Nende ravimite kooskasutamisel tuleb patsiente jälgida kortikosteroidi süsteemsete kõrvaltoimete suhtes.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Puuduvad andmed ravimi toime kohta inimeste fertiilsusele. Loomkatsetes ei ole ilmnenud flutikasoonpropionaadi mõju meeste või naiste fertiilsusele.

Rasedate kohta on saadud piiratud hulgal andmeid. Flutikasoonpropionaadi kasutamine raseduse ajal tuleb kõne alla vaid juhul, kui oodatav kasu emale on suurem kui võimalikud ohud lootele.

Retrospektiivsest epidemioloogilisest uuringust saadud tulemused ei näidanud suuremate kaasasündinud väärarengute riski suurenemist pärast flutikasoonpropionaadi manustamist raseduse esimesel trimestril võrreldes teiste inhaleeritavate kortikosteroididega.

Reproduktsiooniuuringutest loomadega on ilmnenud, et glükokortikosteroididele iseloomulikud süsteemsed toimed ilmnevad soovitatud inhaleeritavast annusest tunduvalt suuremate annuste kasutamisel.

Spetsiaalseid uuringuid ravimi eritumise kohta rinnapiima ei ole läbi viidud. Kui lakteerivatel rottidel saavutati subkutaanse manustamise järgselt ravimi mõõdetav kontsentratsioon plasmas, leiti ravimit ka rinnapiimast. Kuid soovitatud annustes inhaleeritava flutikasoonpropionaadi kasutamisel on kontsentratsioon plasmas väike.

Ravimi manustamine imetamise ajal tuleb kõne alla vaid juhul, kui oodatav kasu emale on suurem kui võimalikud ohud lapsele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Flutikasoonpropionaat ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevalt on kõrvaltoimed loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi.

Esinemissagedused on toodud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata sagedusega (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Esinemissagedused põhinevad kliiniliste uuringute andmetel. Esinemissagedust platseboga ei ole arvesse võetud.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Väga sage: suuõõne ja neelu kandidiaas.

Mõnel patsiendil on tekkinud suuõõne ja neelu kandidiaas (soor). Sellisel juhul peab vahetult pärast inhalaatori kasutamist suud veega loputama (loputusvedelik pärast välja sülitada). Sümptomaatilist kandidiaasi võib ravida lokaalsete seenevastaste ravimitega, jätkates samal ajal ravi flutikasoonpropionaadiga.

Sage: kopsupõletik (KOKiga patsientidel).

Harv: söögitoru kandidiaas.

Immuunsüsteemi häired

On tekkinud ülitundlikkusreaktsioone järgmiste ilmingutega:

Aeg-ajalt: naha ülitundlikkusreaktsioonid.

Väga harv: angioödeem (peamiselt näo-, suu- ja kõriturse), respiratoorsed sümptomid (hingeldus ja/või bronhospasm) ja anafülaktilised reaktsioonid.

Silma kahjustused

Teadmata: nägemise ähmastumine

Endokriinsüsteemi häired

Võimalikud süsteemsed toimed on järgmised (vt lõik 4.4):

Väga harv: Cushingi sündroom, Cushingi sündroomile sarnased sümptomid, neerupealiste funktsiooni pärssumine, kasvupeetus, luu mineraalse tiheduse vähenemine, katarakt, glaukoom.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga harv: hüperglükeemia.

Psühhiaatrilised häired

Väga harv: ärevus, unehäired ja käitumuslikud muutused, sh hüperaktiivsus ja ärrituvus (peamiselt lastel).

Teadmata: depressioon ja agressiivsus (peamiselt lastel).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: hääle kähedus.

Mõnedel patsientidel on inhaleeritav flutikasoonpropionaat põhjustanud hääle kähisemist. Sellistel juhtudel võib olla abi suu veega loputamisest vahetult pärast inhaleerimist.

Väga harv: paradoksaalne bronhospasm (vt lõik 4.4).

Teadmata: ninaverejooks.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: verevalumid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suuremate kui soovitatud flutikasoonpropionaadi annuste lühiajaline inhaleerimine võib põhjustada hüpotaalumuse-hüpofüüsi-adrenaalse telje ajutist pärssumist. See ei nõua tavaliselt spetsiaalsete ravimeetmete rakendamist, kuna neerupealiste funktsioon taastub mõne päevaga.

Pikaajaline üleannustamine võib põhjustada püsivamat adrenokortikaalset supressiooni. Väga harva on kirjeldatud ägedat adrenaalkriisi lastel, kes said pikaajaliselt (mitme kuu või aasta jooksul) soovitatust suuremaid annuseid flutikasoonpropionaati (tüüpiliselt 1000 mikrogrammi ja enam päevas). Tekkisid hüpoglükeemia, teadvushäired ja/või krampid. Situatsioonideks, mis võivad vallandada ägeda adrenaalkriisi, on trauma, kirurgiline operatsioon, infektsioon või annuse kiire vähendamine.

Soovitatust suuremaid annuseid saavaid patsiente tuleb hoolega jälgida ning annust järk-järgult vähendada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised inhaleeritavad astmavastased ained, glükokortikosteroidid;
ATC-kood: R03BA05

Inhaleeritav flutikasoonpropionaat terapeutilistes annustes avaldab glükokortikosteroididele iseloomulikku põletikuvastast toimet kopsudes, leevendades astmasümptomeid ja vähendades haiguse ägenemist.

Kliinilised uuringud

KOK

TORCH (*TOWards a Revolution in COPD Health*) oli 3-aastane uuring, et hinnata ravi (salmeterool-flutikasoonpropionaat (FP) Diskus 50/500 mikrogrammi kaks korda ööpäevas, salmeterool Diskus 50 mikrogrammi kaks korda ööpäevas, FP Diskus 500 mikrogrammi kaks korda ööpäevas või platseebo) toimet üldisele suremusele KOKiga patsientidel. Topeltpimeravimit saama randomiseeriti mõõduka kuni raske KOKiga patsiendid, kellel oli ravieelne (bronhodilataatori manustamisele eelnev) FEV₁ <60% normist. Uuringu jooksul oli patsientidele lubatud tavaline KOKi ravi, välja arvatud

teised inhaleeritavad glükokortikosteroidid, pikatoimelised bronhodilataatorid ja pikaajaline süsteemne glükokortikosteroidravi. Elulemust hinnati 3ndal aastal kõigil patsientidel hoolimata uuritava ravi katkestamisest. Esmane tulemusnäitaja oli üldise suremuse vähenemine 3 aasta möödudes salmeterool-FP vs platseebo puhul.

	Platseebo N = 1524	Salmeterool 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmeterool-FP 50/500 N = 1533
Üldine suremus 3 aasta möödudes				
Surmade arv (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Riskisuhe võrreldes platseeboga (usaldusvahemikud) p-väärtus	N/A	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 ¹
Riskisuhe Salmeterool-FP 50/500 võrreldes komponentidega (usaldusvahemikud) p-väärtus	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A

1. mitteoluline p-väärtus pärast kohandamist kahe esmase efektiivsuse võrdluse vaheanalüüsi järgi suitsetamisharjumuse järgi stratifitseeritud logaritmilisest astaktestist

Salmeterool-FP vähendas surma riski mis tahes ajahetkel 3 aasta jooksul 17,5% võrra platseeboga võrreldes (riskisuhe 0,825 (95% CI 0,68, 1,00, p=0,052); kõik väärtused kohandatud vaheanalüüside järgi). Erinevatel põhjustel surma risk ükskõik millisel ajahetkel 3-aastase perioodi jooksul vähenes salmeterooli puhul 12% võrreldes platseeboga (p=0,180) ja suurenes FP puhul 6% võrreldes platseeboga (p=0,525).

Coxi võrdelise riski mudelit kasutanud toetava analüüsi põhjal oli riskisuhe 0,811 (95% CI 0,670, 0,982, p=0,031) salmeterooli-FP vs platseebo puhul, mis tähendas surma riski vähenemist 19% võrra mis tahes ajahetkel 3 aasta jooksul. Mudelit kohandati oluliste tegurite (suitsetamisharjumused, vanus, sugu, piirkond, FEV₁ algväärtus ja kehamassiindeks) järgi. Puuduvad andmed nendest teguritest tingitud ravitoime erinevuste kohta.

Patsientide protsent, kes surid 3 aasta jooksul KOKiga seotud põhjustel, oli 6,0% platseebo, 6,1% salmeterooli, 6,9% FP ja 4,7% salmeterooli-FP puhul.

Salmeterooli-FP puhul vähenes mõõdukate kuni raskete ägenemiste sagedus 25% (95% CI: 19...31%; p<0,001) võrreldes platseeboga. Salmeterooli-FP puhul vähenes ägenemiste sagedus 12% võrreldes salmeterooliga (95% CI: 5...19%, p=0,002) ja 9% võrreldes FP-ga (95% CI: 1...16%, p=0,024). Salmeterooli ja FP toimel vähenes oluliselt ägenemiste sagedus võrreldes platseeboga vastavalt 15% (95% CI: 7...22%; p<0,001) ja 18% (95% CI: 11...24%; p<0,001) võrra.

Tervisega seotud elukvaliteet, mida hinnati SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*) alusel, paranes kõigi aktiivsete ravide toimel võrreldes platseeboga. Keskmine paranemine kolme aasta jooksul oli salmeterooli-FP puhul -3,1 ühikut võrreldes platseeboga (95% CI: -4,1...-2,1; p<0,001), -2,2 ühikut võrreldes salmeterooliga (p<0,001) ja -1,2 ühikut võrreldes FP-ga (p=0,017).

3-aastase raviperioodi jooksul olid FEV₁ väärtused kõrgemad salmeterooli-FP-ga ravitud isikutel kui platseebot saanutel (keskmine erinevus 3 aasta jooksul 92 ml, 95% CI: 75...108 ml; p<0,001). Salmeterool-FP oli ka efektiivsem kui salmeterool või FP FEV₁ väärtuste paranemise tagamisel (keskmine erinevus 50 ml, p<0,001 salmeterooli ja 44 ml, p<0,001 FP puhul).

Hinnatav 3-aasta tõenäosus kõrvaltoimena kirjeldatud kopsupõletiku tekkeks oli 12,3% platseebo, 13,3% salmeterooli, 18,3% FP ja 19,6% salmeterooli-FP puhul (riskisuhe salmeterool-FP vs platseebo: 1,64, 95% CI: 1,33...2,01, $p < 0,001$). Kopsupõletikuga seotud surmade sagenemist ei täheldatud; raviaegsete surmajuhtude arv, mis loeti eelkõige kopsupõletikust tingituks, oli 7 platseebo, 9 salmeterooli, 13 FP ja 8 salmeterooli-FP puhul. Luumurru tekke tõenäosuse olulist erinevust ei leitud (5,1% platseebo, 5,1% salmeterooli, 5,4% FP ja 6,3% salmeterooli-FP puhul; riskisuhe salmeterool-FP vs platseebo: 1,22, 95% CI: 0,87...1,72, $p = 0,248$). Kõrvaltoimetenä kirjeldatud silma kahjustuste, luu kahjustuste ja HPA-telje häirete esinemissagedus oli väike ning puudus erinevus ravide vahel. Ei leitud südame häirete sagenemist salmeterooli saanud ravigruppides.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Flutikasoonpropionaadi absoluutset biosaadavust kõigi olemasolevate inhalatsioonivahendite kasutamisel on hinnatud ravimi inhaleerimisel ja intravenoosel manustamisel saadud farmakokineetiliste andmete võrdlemisel. Tervetel täiskasvanud isikutel on absoluutne biosaadavus määratud flutikasoonpropionaadi Diskus' e (7,8%), flutikasoonpropionaadi Diskhaler' i (9,0%) ja flutikasoonpropionaadi Inhaler' i (10,9%) puhul. Astmaga patsientidel on täheldatud väiksemat süsteemset ekspositsiooni. Flutikasoonpropionaadi imendumine vereringesse toimub peamiselt kopsude kaudu ning on esialgu kiire, hiljem aeglasem. Osa annusest neelatakse ka alla, kuid selle roll süsteemses toimes on minimaalne vähese vesilahustuvuse ja esmase maksapassaaži tõttu (biosaadavus alla 1%). Süsteemne ekspositsioon suureneb lineaarselt inhaleeritava annuse suurendamisega.

Jaotumine

Flutikasoonpropionaadil on püsikontsentratsiooni seisundis suur jaotusruumala (ligikaudu 300 l). Seonduvus plasmavalkudega on 91%.

Metabolism

Flutikasoonpropionaat metaboliseerub suures osas tsütokroom P450 isoensüümi CYP3A4 kaudu inaktiivseks karboksüülderivaadiks. Ettevaatust CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel, kuna flutikasoonpropionaadi süsteemne ekspositsioon võib suureneeda.

Eritumine

Flutikasoonpropionaati iseloomustab suur plasma kliirens (1150 ml/min); terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 8 tundi. Neerude kaudu eritub muutumatu toimeainena alla 0,2% ja metaboliidina alla 5% manustatud annusest.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisuse uuringutes on ilmnenud ainult tugevatele kortikosteroididele iseloomulikud toimed üksnes terapeutilistest annustest suuremate annuste kasutamisel. Korduvtoksilisuse, reproduktsioonitoksilisuse või teratogeensuse uuringutes uusi toimeid ei ilmnenud.

Flutikasoonpropionaat ei ole mutageenne *in vitro* ja *in vivo* ning ei põhjustanud närilistel kasvajate teket. Loomkatsetes puudus ravimil ärritav ja sensibiliseeriv toime.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat (sisaldab piimavalku).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

18 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C, niiskuse eest kaitstult.

Diskus on fooliumümbrises, mis tuleb avada alles enne esmakordset kasutamist. Pärast avamist tuleb fooliumümbris ära visata.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Flutikasoonpropionaati ja laktoosi sisaldava pulbriga täidetud blisterriba koosneb vormitud fooliumalusest, mis on suletud eemaldatava fooliumlaminaadist kattega. Fooliumriba paikneb mitmeannuselises pulberinhalaatoris e Diskus`es, mis on pakendatud fooliumümbrisesse. 1 annus sisaldab 50 mikrogrammi; 100 mikrogrammi või 250 mikrogrammi flutikasoonpropionaati. Flixotide Diskus`es on 60 annust.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitsemiseks

Flixotide Diskus sisaldab 60 annust ning tal on indikaator, mis näitab, kui palju on pulberinhalaatoris veel annuseid. Annuselugeja viimased 5 numbrit on punast värvi, meenutamaks patsiendile, et inhalaator tuleb uue vastu välja vahetada. Fooliumriba koosneb fooliumist aluskihist ja läbistatavast kihist, annuste fooliumribasse pakendamine kaitseb preparaati välismõjude eest. Flixotide Diskus`el on kate, mis pööratakse eest huuliku vabastamiseks. Seejärel laetakse inhalaator hoova vinnastamisega, mis torkab läbi fooliumikihi ja annus on valmis sissehingamiseks. Pärast kasutamist pööratakse kate tagasi endisesse asendisse, et kaitsta huulikut ja valmistada vahend ette järgmiseks inhalatsiooniks. Diskuse täpsemat kasutamishendit vt pakendi infolehes.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Flixotide Diskus 50 MCG: 108695
Flixotide Diskus 100 MCG: 108795
Flixotide Diskus 250 MCG: 108895

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21.06.1995
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.10.2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

detsember 2018