

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20150321/22
Разрешение №	
BG/MA/MP -	63407-8 30-08-2023
Освобождение №	362576/ 30-08-2023

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аркуист 125 микрограма на впръскване, суспензия под налягане за инхалация  
Arquist 125 micrograms per actuation pressurised inhalation, suspension

Аркуист 250 микрограма на впръскване, суспензия под налягане за инхалация  
Arquist 250 micrograms per actuation pressurised inhalation, suspension

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една отмерена доза (отделена от вентила) съдържа съответно 125 или 250 микрограма флутиказонов пропионат (*fluticasone propionate*). Това отговаря на освободена доза (от впръскващото устройство) съответно от 110 mcg или 227 mcg флутиказонов пропионат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Суспензия под налягане за инхалация.

Аркуист представлява бяла хомогенна суспензия, поставена в алуминиев контейнер, снабден със съответен дозиращ клапан и пластмасов механизъм за впръскване. Тялото на устройството е бял, с жълта капачка.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Аркуист е показан за лечение на астма при възрастни и юноши над 16 годишна възраст. Аркуист е показан също за лечение на тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) в комбинация с дългодействащ бета агонист (като салметерол) при възрастни.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Аркуист трябва да се прилага инхалаторно само през устата.

Пациентите трябва да знаят, че инхалаторното прилагане на флутиказонов пропионат е предназначено за профилактика на заболяването и той трябва да се прилага редовно, независимо от липсата на симптоми. Ефектът от лечението се появява в рамките на 4 до 7 дни. При пациенти, които не са приемали инхалаторни кортикостероиди, може да се наблюдава промяна в състоянието още след първите 24 часа.

Ако пациентите считат, че облекчението при прилагането на бързодействащ бронходилататор става по-малко ефективна или се нуждаят от повече инхалации от обикновено, трябва да потърят лекарска помощ.

Приема се, че всяка предписана доза се прилага с минимум 2 инхалации.

При пациенти, които се затрудняват с координацията при използването на инхалатора, Аркуист може да се прилага с помощта на обемна камера за инхалиране.



## Дозировка

### Астма

Дозировката на флутиказонов пропионат трябва да се определи в зависимост от индивидуалния отговор.

*Възрастни и юноши над 16 годишна възраст*

100 до 1000 микрограма два пъти дневно.

Пациентите трябва да започнат със стартова доза инхалаторен флутиказонов пропионат, в зависимост от тежестта на тяхното заболяване:

Лека астма: до 250 микрограма два пъти дневно

Умерена астма: 250 до 500 микрограма два пъти дневно

Тежка астма: 500 до 1000 микрограма два пъти дневно

След това дозата може да бъде коригирана до постигането на контрол на състоянието или намалена до минималната ефективна доза, в зависимост от индивидуалния отговор.

За ориентировъчно определяне на първоначалната доза флутиказонов пропионат може да послужи половината от цялата дневна доза на инхалаторен беклометазонов дипропионат или негов еквивалент.

### Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

#### Възрастни

500 микрограма два пъти дневно, в комбинация с дългодействащ бета агонист (като салметерол).

Лекарството трябва да се прилага всеки ден за оптимален терапевтичен ефект, който може да бъде постигнат от 3 до 6 месеца. Ако не се наблюдава подобрение при лечение в продължение на 3 до 6 месеца, е необходима клинична оценка на състоянието.

Само устройството от 250 микрограма е подходящо за приложение при тази доза.

#### Специални групи пациенти

Не е необходима промяна на дозата при пациенти в старческа възраст или такива с чернодробно или бъбречно увреждане.

#### Педиатрична популация

Аркуист се препоръчва за лечение на астма при възрастни и юноши над 16 годишна възраст, както и за лечение на хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) само при възрастни.

#### Начин на приложение:

Важно е да инструктирате пациента относно правилната техника за инхалиране (вж. листовката в опаковката и инструкциите за употреба).

#### Изпробване на инхалатора



1. Когато използвате инхалатора за първи път, той трябва да се тества, за да се гарантира неговата изправност. Свалете капачето на мундщука (накрайника за уста), като леко натиснете отстрани с палеца и показалеца и го отделите.

2. За да се уверите, че работи, разклатете инхалатора добре, насочете накрайника в страни от Вас и натиснете металната част, за да освободите четири впръсквания във въздуха. Ако не сте използвали инхалатора в продължение на пет или повече дни, освободи две впръсквания от лекарството във въздуха.

#### Използване на инхалатора

Важно е да започнете да дишате възможно най-бавно точно преди използването на инхалатора.

1 Станете или се изправете, когато използвате инхалатора.

2 Свалете капачето на мундщука (накрайника за уста). Огледайте отвън и отвътре мундщука, за да се уверите, че е чист и не съдържа никакви частици.

3 Разклатете инхалатора 4-5 пъти за да се уверите, че всички евентуално останали частици са изпаднали и съдържанието в инхалатора е равномерно смесено.

4 Задръжте инхалатора в изправено положение с палец върху основата, под мундщука. Издишайте добре. Не вдишвайте отново.

5 Поставете мундщука в устата между зъбите. Затворете устните около него. Не захапвайте мундщука.

6 Вдишайте през устата. Точно след като вдишате, натиснете надолу горната част на контейнера за да освободите едно впръскване от лекарството. Направете това докато дишате равномерно и дълбоко.

7 Задръжте дъха си, извадете инхалатора от устата и освободете пръста от горната част на инхалатора. Задръжте дъха си за няколко секунди или колкото можете.

8 Ако Вашият лекар Ви е казал да правите по две впръсквания, изчакайте около половин минута и направете второто впръскване, като повторите стъпки 3 до 7.

9 След това изплакнете устата си с вода и изплюйте.

10 След употреба, винаги поставяйте веднага капачето на мундщука, за да го предпазите от напращане. Поставете капачето като натиснете здраво до щракване на мястото му.

11 Упражнявайте се пред огледалото първите няколко пъти. Ако видите появата на 'мъгла' идваща от горната част на инхалатора или около устата Ви, то трябва да започнете отначало.

12 По-големите деца или хората със слаби ръце, може да решат, че за тях е по-лесно да държат инхалатора с две ръце. В този случай, поставете двата показалеца върху горната част на инхалатора, а двата палеца върху долната част, точно под мундщука. Ако и това не помогне, то обемната камера за инхалиране може да улесни прилагането. Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт, ще Ви дадат нужния съвет.

#### Почистване на инхалатора:

За да предпазите от запушване Вашия инхалатор е важно да го почиствате поне веднъж седмично.

#### За да почистите Вашия инхалатор:



- Свалете капачето на мундшука.
- Никога не изваждайте металния контейнер от пластмасовата външна част.
- Избършете вътрешната и външна част на мундшука и пластмасовото устройство със суха кърпа или салфетка.
- Поставете отново капачето на мундшука.

## **НЕ ПОСТАВЯЙТЕ МЕТАЛНИЯ КОНТЕЙНЕР ВЪВ ВОДА.**

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към флутиказон или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Лечението на астмата трябва да следва стъпаловидна програма, като отговора на пациента трябва да се проследява клинично и с помощта на функционални изследвания.

Повишената употреба на бързодействащи  $\beta_2$ -агонисти за овладяване симптомите на астмата, показва влошаване на контрола на астмата. При тези условия, плана за лечението на пациента трябва да се преоцени.

Внезапното и прогресивно влошаване на контрола на астмата е потенциално животозастрашаващо състояние, което изисква обмисляне на възможността за повишаване дозата на кортикостероида. При пациенти в риск може да се назначи ежедневно проследяване на върховия експираторен дебит (ВЕД).

Флутиказонов пропионат не е предназначен за лечение на остър астматичен пристъп, а за ежедневно продължително лечение. За облекчаване на острите астматични симптоми, пациентите ще се нуждаят от бързо- и краткодействащи инхалаторни бронходилататори.

Както при всяко друго инхалаторно лечение, след прилагане на дозата е възможна появата на парадоксален бронхоспазм с внезапно усилване на хриповете. Това състояние изисква незабавно лечение с бързодействащ инхалаторен бронходилататор. Прилагането на флутиказонов пропионат трябва веднага да бъде преустановено, състоянието на пациента оценено и в случай на необходимост да бъде назначено алтернативно лечение.

Липсата на отговор или тежкото обостряне на астмата трябва да се лекуват чрез повишаване на дозата на инхалаторния флутиказонов пропионат, като при необходимост може да се приложи системно лечение с кортикостероиди и/или антибиотици, в случай на инфекция.

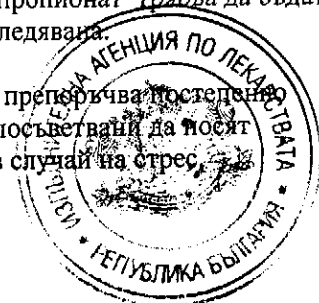
### **Пневмония при пациенти с ХОББ**

Наблюдавана е повишена честота на случаите с пневмония в проучвания при пациенти с ХОББ провеждащи лечение с флутиказонов пропионат 500 микрограма (вж. точка 4.8). Медицинските специалисти трябва да внимават за възможното развитие на пневмония при пациенти с ХОББ, както клиничните характеристики на пневмония и обострянето често се припокриват.

Трябва да се провери техниката на инхалиране на пациента, за да се установи наличието на синхрон между вдишването и инхалирането, което да осигури оптимално разпределение на лекарството в белия дроб.

Поради възможност от увреждане на надбъбречната функция пациенти, които преминават от перорална стероидна терапия към лечение с инхалаторен флутиказонов пропионат трябва да бъдат лекувани с повишено внимание, а надбъбречната функция редовно проследявана.

След започване на лечението с инхалаторен флутиказонов пропионат се препоръчва последвано преустановяване на системното лечение, а пациентите трябва да бъдат посъветвани да носят предупредителна карта за възможната нужда от допълнително лечение в случай на стрес.



Възможна е появата на системни ефекти при приложението на всеки от инхалаторните кортикостероиди, особено при прием на високи дози за продължителен период от време. Тези реакции се развиват по-често при приложение на перорални кортикостероиди (вж. точка 4.9). Възможните системни реакции включват *Cushing* синдром, симптоми, подобни на тези при *Cushing* синдром, надбъбречна супресия, забавяне на растежа при деца и юноши, намаляване на костната минерална плътност, катаракта и глаукома, а в по-редки случаи различни психични ефекти или ефекти върху поведението, включително нарушения на съня, тревожност, депресия или агресия (особено при деца). Ето защо, е важно да се прилага най-ниската доза инхалаторен кортикостероид, при която се постига ефективен контрол на астмата (вж. точка 4.8).

Препоръчва се редовно проследяване на ръста при деца на продължително лечение с инхалаторни кортикостероиди.

При някои пациенти може да е налице повишена чувствителност към ефектите на инхалаторни кортикостероиди в сравнение с повече от останалите пациенти.

Подобно на това преминаването от лечение със системни кортикостероиди към инхалаторно лечение, може да доведе до проявата на някои алергии, като алергичен ринит или екзема, които преди това са контролирани с помощта на системното лечение. Тези алергични състояния трябва да бъдат симптоматично лекувани с антихистамини и/или локални продукти, включително локални кортикостероиди.

Лечението с флутиказонов пропионат не трябва да се спира рязко.

Подобно на другите кортикостероиди за инхалаторно приложение, се препоръчва повишено внимание при пациенти с активна или латентна белодробна туберкулоза.

Продължително лечение с високи дози инхалаторни кортикостероиди може да доведе до потискане на надбъбречните жлези и остра надбъбречна криза. Ситуации, които могат потенциално да предизвикат остра надбъбречна криза, включват травма, операция, инфекция или всяко бързо намаляване на дозата. Проявените симптоми обикновено са неясни и могат да включват анорексия, коремни болки, загуба на тегло, умора, главоболие, гадене, повръщане, понижено съзнание, хипогликемия и припадъци. Възможността за остатъчно нарушение на надбъбречната функция трябва винаги да се има предвид при извънредни ситуации (медицински или хирургични) и определени случаи, които обичайно водят до стрес, като е необходимо обмислянето на подходящо кортикостероидно лечение. (вж. точка 4.9).

Надбъбречната функция и резервите на надбъбречните жлези обикновено остават в границите на нормата при препоръчаните терапевтични дози флутиказонов пропионат. Ползите от лечението с инхалаторен флутиказонов пропионат трябва да сведат до минимум нуждата от перорални стероиди. Въпреки това, възможността за нежелани реакции, които са резултат от предходно или интермитентно приложение на перорални кортикостероиди, може да продължи известно време. Степента на надбъбречното увреждане изисква оценка от специалист преди провеждането на определени процедури.

По време на постмаркетинговото приложение на продукта са съобщавани случаи на клинично значими лекарствени взаимодействия при пациенти приемали флутиказонов пропионат и ритонавир, водещи до системни кортикостероидни ефекти, включително *Cushing* синдром и потискане функцията на надбъбреците. Ето защо, едновременната употреба на флутиказонов пропионат и ритонавир трябва да се избягва, освен ако потенциалната полза за пациента надвишава риска от системни кортикостероидни нежелани реакции (вж. точка 4.5).

Съобщавани са много редки случаи на повишаване нивата на кръвната захар (вж. точка 4.8) и това трябва да се има предвид при предписване на лекарствения продукт на пациенти с анамнеза за захарен диабет.

Зрително нарушение



Зрително нарушение може да бъде докладвано при системно и локално приложение на кортикостероиди. Ако пациентът получи симптоми като замъглено зрение или други зрителни нарушения, той трябва да предприеме съответна консултация с офталмолог, за оценка на възможни причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редките заболявания като централна серозна хориоретинопатия (CSCR), докладвани след употреба на системни и локални кортикостероиди.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При нормални условия след инхалаторно приложение се достигат ниски концентрации на флутиказонов пропионат в плазмата, което се дължи на екстензивния метаболизъм при първо преминаване и високия системен клирънс, медиран от цитохром P450 3A4 в червата и черния дроб. Следователно, клинично значими лекарствени взаимодействия с участието на флутиказонов пропионат са малко вероятни.

В едно проучване на лекарствените взаимодействия при здрави лица е установено, че ритонавир (мощен цитохром P450 3A4 инхибитор) може значително да повиши плазмените концентрации на флутиказонов пропионат, което води до чувствително понижение на серумните концентрации на кортизола.

Очаква се едновременното лечение с инхибитори на CYP3A, включително продукти, съдържащи кобициклат, да увеличи риска от системни кортикостероидни ефекти. Комбинирането трябва да се избягва, освен ако ползата превишава увеличавения риск от системни кортикостероидни ефекти, в който случай пациентите трябва да се проследяват за системни кортикостероидни ефекти. В проучвания е установено, че други инхибитори на цитохром P450 3A4 водят до незначителни (еритромицин) и малки (кетоконазол) повишения на системната експозиция на флутиказонов пропионат, без забележимо понижение на серумните концентрации на кортизола. Въпреки това, се препоръчва повишено внимание при едновременното приложение на флутиказонов пропионат с мощни цитохром P450 3A4 инхибитори (напр. кетоконазол), поради потенциално възможното повишение на системната експозиция на флутиказонов пропионат.

В малко проучване при здрави доброволци, по-малко мощния CYP3A инхибитор кетоконазол повишава експозицията на флутиказонов пропионат със 150% след еднократно инхалиране. Това води до по-голямо понижение на плазменния кортизол в сравнение със самостоятелното приложение на флутиказонов пропионат. Едновременното лечение с други мощни CYP3A инхибитори, като итраконазол, също се очаква да повиши системната експозиция на флутиказонов пропионат и риска от системни нежелани лекарствени реакции. Препоръчва се повишено внимание, а при възможност избягване на продължителното лечение с такива лекарства.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

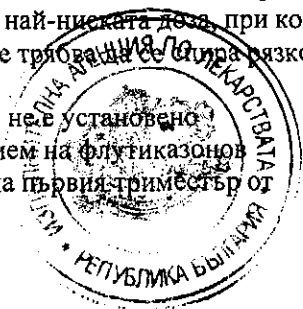
##### *Фертилитет*

Няма данни за влияние върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват наличие на ефекти на флутиказонов пропионат върху мъжкия или женския фертилитет.

##### *Бременност*

Има ограничени данни при бременни жени. Приложението на флутиказонов пропионат по време на бременност трябва да става само, ако очакваната полза за майката превишава всеки възможен риск за плода. Важно е дозата на инхалаторния кортикостероид да се титрира до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол. Лечението с флутиказонов пропионат не трябва да се спира рязко.

Резултатите от ретроспективно епидемиологично проучване показват, че не е установено увеличаване на риска от големи вродени малформации (MCMs), след прием на флутиказонов пропионат в сравнение с други инхалаторни кортикостероиди по време на първия триместър от бременността (виж т.5.1)



Репродуктивни проучвания при животни показват само тези ефекти, характерни за глюкокортикостероидите при системни експозиции, превишаващи наблюдаваните при препоръчаната инхалаторна терапевтична доза. Няма достатъчно доказателства за безопасността на флутиказонов пропионат при бременност при човека. Данни за ограничен брой (200) наблюдавани бременности показват липса на неблагоприятни ефекти на флутиказонов пропионат върху бременността или здравето на плода / новороденото дете. Към днешна дата няма други релевантни епидемиологични данни. Прилагането на кортикостероиди на бременни животни може да причини аномалии на развитието на плода, включително вълча уста и вътрематочно забавяне на растежа. Следователно, може да има много малък риск от такива ефекти върху човешкия плод. Трябва да се отбележи обаче, че промените в плода при животни настъпват след сравнително висока системна експозиция. Тъй като лекарството доставя флутиказонов пропионат директно в белите дробове по инхалаторен път, се избягва високото ниво на експозиция, което се получава, когато кортикостероидите са дадени по системен път. Приложението на флутиказонов пропионат по време на бременност трябва да се обмисли само ако очакваната полза за майката превишава всеки възможен риск за плода (вж. Точка 5.3).

### Кърмене

Екскрецията на флутиказонов пропионат в кърмата не е проучена. При измерими плазмени нива получени от кърмещи лабораторни плъхове след подкожно приложение е установено преминаването на флутиказонов пропионат в кърмата. Въпреки това, плазмените нива при пациенти след инхалаторно приложение на флутиказонов пропионат в препоръчителни дози, вероятно са ниски.

Приложението по време на кърмене трябва да става, само ако очакваната полза за майката е по-голяма от всеки възможен риск за детето.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Флутиказонов пропионат няма или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите лекарствени реакции са представени по-долу по системо-органен клас и честота. Честотата е определена както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ) и много редки ( $<1/10000$ ), включително изолирани случаи и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Много честите, честите и нечестите нежелани лекарствени реакции обикновено са определени от данните от клиничните изпитвания. Редките и много редките нежелани лекарствени реакции в повечето случаи са определени от спонтанните съобщения.

### Инфекции и инфестации

*Много чести:* Кандидоза на устата и гърлото.

При някои пациенти може да е налице поява на кандидоза (млечница) на устата и гърлото. Изплакването на устата с вода след инхалирането на продукта може да ограничи появата на това състояние при тези пациенти. По време на лечението с флутиказонов пропионат, симптоматичната кандидоза може да се лекува с локални противогъбични продукти.

*Чести:* Пневмония (при пациенти с ХОББ).

*Редки:* Кандидоза на хранопровода

### Нарушения на имунната система



Съобщавани се реакции на свръхчувствителност, които се проявяват по следния начин:

*Чести:* Реакции на свръхчувствителност от страна на кожата.

*Много редки:* Ангиоедем (предимно на лицето или орофарингеален оток), дихателни симптоми (диспнея и/или бронхоспазъм) и анафилактични реакции.

#### Нарушения на ендокринната система

Възможните системни ефекти (вж. точка 4.4) включват:

*Много редки:* *Cushing* синдром, симптоми, подобни на тези при *Cushing* синдром (потискане функцията на надбъбречните жлези, забавяне на растежа, намаляване на костната минерална плътност, катаракта, глаукома).

#### Нарушения на метаболизма и храненето

*Много редки:* Хипергликемия

#### Психични нарушения

*Много редки:* Тревожност, нарушения на съня и поведенчески промени, включително хиперактивност и раздразнителност (предимно при деца).

*С неизвестна честота:* Депресия, агресия (предимно при деца).

Нарушения на очите

*С неизвестна честота:* замъглено зрение, (виж точка 4.4)

#### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

*Чести:* Дрезгав глас/ Дисфония.

*С неизвестна честота:* Епистаксис

При някои пациенти прилагането на инхалаторен флутиказонов пропионат може да доведе до дрезгавост на гласа. Изплакването на устата с вода непосредствено след инхалацията може да ограничи тези прояви.

*Много редки:* Парадоксален бронхоспазъм.

Както при инхалаторното приложение на други продукти е възможна появата на парадоксален бронхоспазъм с повишаване на хриптенето непосредствено след прилагането на дозата. В този случай е необходимо незабавно лечение с бързодействащ инхалаторен бронходилататор. Приема на флутиказонов пропионат трябва веднага да бъде преустановен, а състоянието на пациента оценено, с назначаването на алтернативно лечение при необходимост.

#### Стомашно-чревни нарушения

*Много редки:* Диспепсия

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

*Чести:* Контузии





## Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

*Много редки:* Артралгия

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, вписана в Приложение V\*.

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

Острото предозиране на инхалаторен флутиказонов пропионат с дози, по-високи от одобрените, може да доведе до временно потискане на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос. Това обикновено не налага спешно лечение, тъй като нормалната функция на надбъбречните жлези обичайно се възстановява в рамките на няколко дни.

Възможно е значително потискане на надбъбречната функция при употреба на по-високи от одобрените дози за по-продължителен период от време. Съобщавани са много редки случаи на остра надбъбречна криза при деца, приемали по-високи от одобрените дози (обикновено 1000 микрограма дневно или повече), за продължителен период от време (няколко месеца или години). Наблюдаваните признаци включват хипогликемия и последствия от нарушение на съзнанието и/или гърчове. Ситуациите, които потенциално биха могли да отключат остра надбъбречна криза, включват претърпяване на травма, хирургична интервенция, инфекция или бързо намаляване на дозата.

### Лечение

Пациентите, получаващи по-високи от одобрените дози, трябва да бъдат проследявани внимателно, а дозата да бъде намалявана постепенно.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

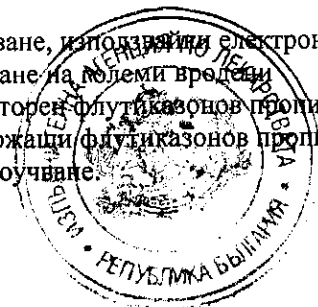
Фармакотерапевтична група: други лекарства при обструктивни заболявания на дихателните пътища, инхалаторни, глюкокортикоиди. АТС код: R03B A05

#### Фармакодинамични ефекти

При инхалаторно приложение в препоръчаните дози, флутиказонов пропионат притежава глюкокортикоиден противовъзпалителен ефект върху белите дробове, водещ до намаляване на симптомите и обострянията на бронхиалната астма, без наблюдаваните при системното приложение на кортикостероидите нежелани ефекти.

#### Флутиказонов пропионат (FP) съдържащи лекарства за лечение на астма по време на бременност.

Обсервационно, ретроспективно, епидемиологично, кохортно проучване, използвайки електронните здравни досиета на Обединеното кралство, оценява риска от възникване на големи вродени малформации (MCMs), след прием през първия триместър на инхалаторен флутиказонов пропионат самостоятелно и в комбинация със салметерол в сравнение с несъдържащи флутиказонов пропионат инхалаторни кортикостероиди. Не са сравнявани с плацебо в това проучване.



В кохорта от 5 362 бременни жени с астма, които са приемали инхалаторни кортикостероиди през първия триместър, са установени 131 диагностицирани случая на големи вродени малформации: 1 612 (30%) са преминали флутиказонов пропионат или салметерол- флутиказонов пропионат, от които са открити 42 случая, диагностицирани с големи вродени малформации. Съотношението на вероятностите за големи вродени малформации, диагностицирани за 1 година е 1,1 (95% CI: 0,5-2,3) за жени с умерено тежка астма, които приемат флутиказонов пропионат към жени, които приемат несъдържащи флутиказонов пропионат, инхалаторни кортикостероиди и 1,2 (95% CI: 0,7-2,0) за жени със значителна до тежка астма. Не е установена разлика в риска от развитие на големи вродени малформации при прием през първия триместър на флутиказонов пропионат, самостоятелно и в комбинация със салметерол. Абсолютният риск от проява на големи вродени малформации варира от 2,0 до 2,9 на сто при бременни жени с тежка астма, които приемат инхалаторен флутиказонов пропионат, което е сравнимо с резултатите от проучване на 15 840 бременни жени без терапия на астмата, за което е използвана Базата данни на общопрактикуващите лекари (2,8 големи вродени малформации на 100 бременни жени).

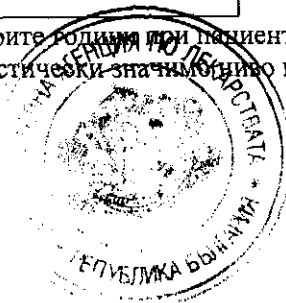
#### Клинична ефикасност и безопасност

#### ХОББ

Проучването TORCH е 3-годишно проучване за оценка на ефекта от лечението със Серетид Дискус 50/500 mcg два пъти дневно, салметерол Дискус 50 mcg два пъти дневно, флутиказонов пропионат (FP) Дискус 500 mcg два пъти дневно или плацебо върху общата смъртност при пациенти с ХОББ. Пациентите с ХОББ (предварително лекувани с бронходилататор) с изходни стойности на FEV<sub>1</sub> <60% от предварително определената норма са рандомизирани за двойно-сляпо лечение. По време на проучването, на пациентите е разрешено приема на обичайното лечение на ХОББ, с изключение на други инхалаторни кортикостероиди, дългодействащи бронходилататори и системни кортикостероиди с продължително действие. При всички пациенти е определена преживяемостта на третата година, независимо от отпадане от проучването лечение. Първичната крайна точка е била намаляването на общата смъртност на третата година при Серетид спрямо плацебо.

	Плацебо N = 1524	Салметрол 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Серетид 50/500 N = 1533
Обща смъртност на 3-та година				
Брой смъртни случаи (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Коефициент на риска vs Плацебо (CIs)	N/A	0,879 (0,73; 1,06)	1,060 (0,89; 1,27)	0,825 (0,68; 1,00)
p стойност		0,180	0,525	0,052 <sup>1</sup>
Коефициент на риска при Серетид 50/500 vs компонентите (CIs)	N/A	0,932 (0,77; 1,13)	0,774 (0,64; 0,93)	N/A
p стойност		0,481	0,007	
<sup>1</sup> . Незначима стойност на Р след отчитането на 2 междинни сравнителни анализа върху първичната ефикасност при дългосрочен анализ на стартифицирането по отношение на пушенето.				

Наблюдавана е тенденция към подобряване на преживяемостта през трите години при пациентите, лекувани със Серетид в сравнение с плацебо, но не е постигнато статистически значимо на  $p \leq 0,05$ .



Средният брой на умерени до тежки обостряния за година е бил значително намален при Серетид в сравнение с лечението със салметерол, FP и плацебо (средна степен при групата на Серетид 0,85 в сравнение с 0,97 при групата на салметерол, 0,93 при групата на FP и 1,13 при плацебо). Това се изразява в намаляване на честотата на умерените до тежки екзацербации с 25% (95% CI: 19% до 31%;  $p < 0,001$ ) в сравнение с плацебо, 12% в сравнение със салметерол (95% CI: 5% до 19%,  $p = 0,002$ ) и 9% в сравнение с FP (95% CI: 1% до 16%,  $p = 0,024$ ). Салметерол и FP значително намаляват екзацербациите в сравнение с плацебо – съответно с 15% (95% CI: 7% до 22%;  $p < 0,001$ ) и 18% (95% CI: 11% до 24%;  $p < 0,001$ ).

Наблюдавано и подобрене на свързаното със здравето качество на живот, определено с помощта на въпросника на *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) при всички групи на активно лечение в сравнение с плацебо. Средното подобрене в продължение на трите години при Серетид в сравнение с плацебо е съответно -3,1 единици (95% CI: -4,1 до -2,1;  $p < 0,001$ ), в сравнение със салметерол -2,2 единици ( $p < 0,001$ ) и в сравнение с FP -1,2 единици ( $p = 0,017$ ). Понижение с 4-единици се смята за клинично значимо.

Вероятността за развитие на пневмония по време на 3-годишния период, съобщавана като нежелана реакция е била 12,3% при плацебо, 13,3% при салметерол, 18,3% при FP и 19,6% за Серетид (Коефициент на риска при Серетид в сравнение с плацебо: 1,64, 95% CI: 1,33 до 2,01,  $p < 0,001$ ). Не е наблюдавана значима разлика във вероятността за костна фрактура (5,1% плацебо, 5,1% салметерол, 5,4% FP и 6,3% Серетид; Коефициент на риска при Серетид в сравнение с плацебо: 1,22, 95% CI: 0,87 до 1,72,  $p = 0,248$ ).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Абсолютната бионаличност на флутиказонов пропионат за всяко от наличните инхалаторни устройства е била оценена чрез сравнения в и между изследваните инхалаторни и интравенозни фармакокинетични данни. При здрави възрастни индивиди абсолютната бионаличност на флутиказонов пропионат за инхалиране е 10,9%. При пациенти с астма или ХОББ е наблюдавана по-ниска степен на системна експозиция на инхалаторен флутиказонов пропионат.

Системната абсорбция се осъществява предимно в белите дробове, като в началото тя е бърза, а след това продължителна. Остатъкът от инхалаторната доза може да се преглътне, но това допринася в минимална степен за системната експозиция поради ниската разтворимост във вода и предсистемния метаболизъм, при което е налице перорална бионаличност, по-малка от 1%. С повишаване на инхалираната доза се наблюдава линейно повишение на системната експозиция.

### Разпределение

Флутиказонов пропионат има голям обем на разпределение при равновесно състояние (около 300 l). Свързането с плазмените протеини е умерено високо (91%).

### Биотрансформация

Флутиказонов пропионат се елиминира за кратко време от системната циркулация. Основният път е метаболизиране до един неактивен метаболит на карбоксилната киселина, с помощта на ензима цитохром P450 CYP3A4. Други неидентифицирани метаболити също се откриват във фекалиите.

### Елиминиране

Елиминирането на флутиказонов пропионат се характеризира с висок плазмен клирънс (1 150 ml/min) и крайно време на полуелиминиране от 8 часа.

Бъбречният клирънс на флутиказонов пропионат е пренебрежимо нисък. По-малко от



5 % от дозата се отделят в урината, предимно под формата на метаболити. Основна част от дозата се отделя чрез изпражненията под формата на метаболити или като непроменено лекарство.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведените изследвания за токсичност показват само характерните за групата на мощните кортикостероиди ефекти и то само при дози, превишаващи терапевтичните. Не се установени нови ефекти при проведените тестове за токсичност при многократно приложение, изследванията за репродуктивност или тератогенност. Флутиказонов пропионат *in vitro* и *in vivo* не е показал мутагенна активност, както и туморогенен потенциал при гризачи. Не е установено дразнене и сенсibiliзиране при животинските модели.

Проучвания за ембриофетално развитие на мишки и плъхове при подкожно приложение на 45 и 100 mcg / kg съответно, (приблизително еквивалентно на 4 и 6 пъти максималната препоръчителна дневна инхалаторна доза от 500 mcg два пъти дневно при възрастни, базирана на плазмени нива при мишки и плъхове от 486 и 710 pg / ml, съответно) показва токсичност за развитието на плода, характерна за мощен кортикостероид, включително вълча уста и ембрионално забавяне на растежа на плода, при дози, които причиняват токсичност при майката. Нивото без ефект при тези открития при плъхове е свързано със системни експозиции, приблизително 3 пъти най-високата клинична експозиция въз основа на плазмени нива при плъхове от 310 pg / ml. При зайци се наблюдава намаляване на телесното тегло на плода и вълча уста при токсична за майката, подкожно приложена доза от 4 mcg / kg (по-малко от 1,4 пъти максималната препоръчителна инхалаторна доза от 500 mcg, два пъти дневно на базата на плазмени нива при зайци от 149 pg / ml). Въпреки това, флутиказонов пропионат, прилаган чрез инхалация на плъхове, не предизвиква тератогенност при токсични за майката дози, свързани с експозиции 13 пъти експозицията при хора, постигнати с максималната препоръчителна дневна инхалаторна доза, базирана на плазмени нива при плъхове от 1430 pg / ml.

Non-CFC пропелант, HFA134a, не е показал токсичен ефект при ежедневното излагане на редица животински видове на пари с много високи концентрации, превишаваща многократно концентрациите на които е възможно да бъдат изложени пациентите, за период от две години.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Норфлуран (HFA 134a)

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

### 6.3 Срок на годност

2 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

Да се пази от замръзване и пряка слънчева светлина.



Както при повечето инхалаторни продукти в опаковка под налягане, терапевтичният ефект на това лекарство може да намалее, ако опаковката е студена. Ако инхалатора е много студен, извадете металния контейнер от пластмасовата част и го затоплете в ръцете си за няколко минути преди неговата употреба. Никога не използвайте нещо друго, за да го затоплите. Поставете капачето на мундшука и натиснете здраво, за да застане на мястото си.

Контейнерът съдържа течност под налягане. Не излагайте на температури по-високи от 50°C. Да не се пробива контейнера.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Инхалиращото устройство се състои от алуминиев контейнер, снабден с дозираща клапа, разпръскваща дюза и капачка. Всеки контейнер съдържа 120 инхалаторни дози.

Видове опаковки:

1 или 2 контейнера. Всеки контейнер съдържа 120 инхалаторни дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Пациентите трябва да бъдат внимателно инструктиране за правилната употреба на инхалатора (вж. точка 4.2).

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Cipla Europe NV  
De Keyserlei 50-60, Вох-19,  
2018, Antwerp  
Белгия

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. номер 20150321

Рег. номер 20150322

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

09 Октомври 2015 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

