

## 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 ilmuda 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 ilmnenu, 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, katarakt, glaukoom 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.

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 ilmnedada 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).

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientide uuringutes, kus manustati 500 mikrogrammi flutikasoonpropionaati, teatati sagedamini kopsupõletiku tekkest (vt lõik 4.8). Arst peab olema tähelepanelik kopsupõletiku võimaliku tekke suhtes, sest kopsupõletiku ja KOKi ägenemise kliinilised sümptomid sageli kattuvad.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Tavapärastes tingimustes on inhaleerimise järgselt tsütokroom P4503A4 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 P4503A4 inhibiitor) toimed võib flutikasoonpropionaadi plasmakontsentratsioon oluliselt suurenedada, mille tulemusena väheneb märkimisväärselt seerumi kortisoolisisaldus.

Turuletulekujärgselt on inhaleeritava flutikasoonpropionaadi ja ritonaviiri kooskasutatavatel 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.

Uuringutest on ilmnenu, et teised tsütokroom P4503A4 inhibiitorid põhjustavad flutikasoonpropionaadi süsteemse ekspositsiooni ebaolulist (erütromütsiin) ja vähest (ketokonasool) suurenemist ilma seerumi kortisoolisisalduse märkimisväärselt vähenemiseta. Sellele vaatamata peab tsütokroom P4503A4 inhibiitorite (nt ketokonasooli) samaaegsel kasutamisel olema ettevaatlik, sest esineb võimalus flutikasoonpropionaadi süsteemse ekspositsiooni suurenemiseks.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Rasedatel ei ole flutikasoonpropionaadiga adekvaatseid ja hästi kontrollitud uuringuid läbi viidud.

Flutikasoonpropionaadi toime raseduse ajal on teadmata. Reproduktiooni uuringutest loomadega on ilmnenu, et glükokortikosteroididele iseloomulikud süsteemsed toimed ilmnevad soovitatud inhaleeritavast annusest tunduvalt suuremate annuste kasutamisel.

Genotoksilisuse uuringutest ei ole ilmnenu mutageenset toimet.

Flutikasoonpropionaadi kasutamine raseduse ajal tuleb kõne alla vaid juhul, kui oodatav kasu emale on suurem kui võimalikud ohud lootele.

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.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Flutikasoonpropionaat ei oma märkimisväärsed toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise 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 ( $< 1/10\ 000$ ), sealhulgas üksikjuhud. Väga sageli, sageli ja aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed põhinevad üldjuhul kliiniliste uuringute andmetel, harva ja väga harva esinenud kõrvaltoimed põhinevad spontaansetel andmetel.

##### ***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: angioödem (peamiselt näo-, suu- ja kõriturse), respiratoorsed sümptomid (hingeldus ja/või bronhospasm) ja anafülaktilised reaktsioonid.

##### ***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).

##### ***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](http://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 iseloomulikke põletikuvastast toimet kopsudes, leevendades astmasümptomeid ja vähendades haiguse ägenemist.

#### *Kliinilised uuringud*

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) FEV<sub>1</sub> <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 <sup>1</sup>
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

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, FEV<sub>1</sub> 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.

Terviseiga 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 surmajuhude 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,  $p=0,248$ ). Kõrvaltoimetena 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 intravenoossel 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 flutikasoonpropionadi süsteemne ekspositsioon võib suurenedada.

### *Eritumine*

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

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 Kõlblikkusaeg**

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**

Flutikasoonpropionaat 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 flutikasoonpropionaat. 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 kasutamisyhendit vt pakendi infolehes.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Glaxo Wellcome UK Limited trading as Glaxo Wellcome Operations  
980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS  
Ühendkuningriik

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

23.08.2000/31.10.2008

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014