

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flutiform 50 mikrog/5 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio.
Flutiform 125 mikrog/5 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio.
Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi mitattu (venttiilistä poistuva) annos sisältää:

- 50 mikrog flutikasonipropionaattia ja 5 mikrog formoterolifumaraattidihydraattia. Tällöin potilaan saama (annostelijasta poistuva) annos on noin 46 mikrog flutikasonipropionaattia ja 4,5 mikrog formoterolifumaraattidihydraattia.
- 125 mikrog flutikasonipropionaattia ja 5 mikrog formoterolifumaraattidihydraattia. Tällöin potilaan saama (annostelijasta poistuva) annos on noin 115 mikrog flutikasonipropionaattia ja 4,5 mikrog formoterolifumaraattidihydraattia.
- 250 mikrog flutikasonipropionaattia ja 10 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia. Tällöin potilaan saama (annostelijasta poistuva) annos on noin 230 mikrog flutikasonipropionaattia ja 9,0 mikrog formoterolifumaraattidihydraattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi inhalaatio sisältää 1 mg etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, suspensio

Säiliö sisältää valkoista tai luonnonvalkoista, nestemäistä suspensiota. Säiliö on pakattu valkoiseen annostelijaan, jossa on harmaa sisäänrakennettu laskuri ja vaaleanharmaa suukappaleen suojakansi.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Flutiform on flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin kiinteä yhdistelmävalmiste, joka on tarkoitettu astman säännölliseen hoitoon, kun yhdistelmävalmisteen (inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin) käyttö on tarkoituksenmukaista:

- potilaille, joiden astman hoitotasapaino on riittämätön, kun hoitona on inhaloitava kortikosteroidi ja tarvittaessa käytettävä lyhytvaikutteinen beeta₂-agonisti.
- tai
- potilaille, joiden astman hoitotasapaino on jo tyydyttävä, kun hoitona on sekä inhaloitava kortikosteroidi että pitkävaikutteinen beeta₂-agonisti.

Flutiform 50 mikrog/5 mikrog/annos on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja yli 5-vuotiaille lapsille.

Flutiform 125 mikrog/5 mikrog/annos on tarkoitettu aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille.

Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/annos on tarkoitettu vain aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilaita on opetettava käyttämään inhalaattoria, ja lääkärin tulee arvioida heidän astmansa säännöllisesti niin, että potilaan käyttämä Flutiform-vahvuus pysyy optimaalisena ja sitä muutetaan vain lääkärin määräyksestä. Annos tulee titrata pienimpään annokseen, jolla oireet pysyvät tehokkaasti hallinnassa. Kun astman hoitotasapaino on saatu hyväksi kahdesti vuorokaudessa käytettävällä pienimmällä Flutiform-vahvuudella, on arvioitava hoito uudelleen ja pohdittava, tuleeko potilaan hoitoa vähentää niin, että käyttöön jää pelkkä inhaloitava kortikosteroidi. Yleisenä periaatteena on, että annos tulee titrata pienimpään annokseen, jolla oireet pysyvät tehokkaasti hallinnassa. On erittäin tärkeää seurata potilaiden vointia säännöllisesti hoitoa vähennettäessä.

Flutiformin käytöstä keuhkohtaumatautia (COPD) sairastavien potilaiden hoidossa ei ole tietoa. Flutiformia ei pidä käyttää keuhkohtaumatautia sairastaville potilaille.

Potilaille tulee valita Flutiform-vahvuus, jonka sisältämä flutikasonipropionaattiannos on heidän tautinsa vaikeusasteen kannalta asianmukainen. Huom.: Flutiform 50 mikrog/5 mikrog/annos -vahvuus ei sovi aikuisille ja nuorille, joilla on vaikea astma. Lääkettä määräävän lääkärin tulee tietää, että flutikasonipropionaatti on astman hoidossa yhtä tehokas kuin jotkin muut inhaloitavat steroidit, kun sitä annetaan noin puolet kokonaisvuorokausiannoksesta (mikrogrammoina). Jos potilas tarvitsee suositusannoksista poikkeavia annoksia, hänelle on määrättävä asianmukaisia annoksia beeta₂-agonistia ja inhaloitavaa kortikosteroidia erillisissä inhalaattoreissa tai pelkästään asianmukaiset annokset inhaloitavaa kortikosteroidia.

Flutiform on pakattu MDI-tyyppiseen paineistettuun inhalaattoriin, jossa on myös sisäänrakennettu laskuri. Yhdestä inhalaattorista saadaan vähintään 120 inhalaatiota.

Vain Flutiform 50 mikrog/5 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio

Suositusannostus aikuisille, nuorille sekä yli 5-vuotiaille lapsille:

Flutiform 50 mikrog/5 mikrog/annos: kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa, yleensä aamulla ja illalla.

Aikuisille ja nuorille:

Mikäli potilaan astman hoitotasapaino on edelleen huono, inhaloitavan kortikosteroidin kokonaisvuorokausiannosta voidaan suurentaa ottamalla käyttöön tämän yhdistelmävalmisteen suurempi vahvuus eli Flutiform 125 mikrog/5 mikrog/annos -valmiste, jota otetaan kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa. Tätä vahvuutta ei pidä käyttää alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon.

Vain aikuisille:

Jos astman hoitotasapaino on edelleen huono, kokonaisvuorokausiannosta voidaan suurentaa edelleen ottamalla käyttöön tämän yhdistelmävalmisteen suurempi vahvuus eli Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/annos -valmiste, jota otetaan kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa. Tätä suurinta vahvuutta käytetään vain aikuisille. Sitä ei pidä käyttää lasten ja nuorten hoitoon.

Alle 5-vuotiaat lapset:

Valmisteen käytöstä alle 5-vuotiaiden lasten hoidossa on vain vähän kokemusta (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.3). Flutiform-valmisteen (inhalaatiosumute, suspensio) mitään vahvuutta ei suositella käytettäväksi alle 5-vuotiaille lapsille. **Flutiformia ei pidä käyttää tämän ikäryhmän hoitoon.**

Vain Flutiform 125 mikrog/5 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio

Suositusannostus aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille:

Flutiform 125 mikrog/5 mikrog/annos: kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa, normaalisti aamulla ja illalla.

Jos astman hoitotasapaino on tyydyttävä, potilaat voidaan siirtää käyttämään tämän yhdistelmävalmisteen pienintä vahvuutta (Flutiform 50 mikrog/5 mikrog/annos). Potilaan annos tulee titrata pienimpään annokseen, jolla oireet pysyvät tehokkaasti hallinnassa.

Vain aikuisille:

Jos astman hoitotasapaino on edelleen huono, kokonaisvuorokausiannosta voidaan suurentaa edelleen ottamalla käyttöön tämän yhdistelmävalmisteen suurempi vahvuus eli Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/annos -valmiste, jota otetaan kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa. Tätä suurinta vahvuutta käytetään vain aikuisille. Sitä ei pidä käyttää vähintään 12-vuotiaille nuorille.

Alle 12-vuotiaat lapset:

Tietoja ei ole saatavilla tämän Flutiform-vahvuuden käytöstä lasten hoitoon. Valmisteen käytöstä alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa on kokemusta ainoastaan pienimmän vahvuuden (50 mikrog/5 mikrog) osalta (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.3). Flutiform-valmisteen (inhalaatiosumute, suspensio) tätä vahvuutta (125 mikrog/5 mikrog) ei suositella käytettäväksi alle 12-vuotiaille lapsille. **Flutiform 125 mikrog/5 mikrog/annos -valmistetta ei pidä käyttää tämän ikäryhmän hoitoon.**

Vain Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio

Suositusannostus aikuisille:

Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/annos: kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa, normaalisti aamulla ja illalla.

Jos astman hoitotasapaino on tyydyttävä, potilaat voidaan siirtää käyttämään tämän yhdistelmävalmisteen pienempää vahvuutta (Flutiform 125 mikrog/5 mikrog/annos tai jopa Flutiform 50 mikrog/5 mikrog/annos). Potilaan annos tulee titrata pienimpään annokseen, jolla oireet pysyvät tehokkaasti hallinnassa.

Alle 18-vuotiaat nuoret ja lapset:

Tietoja ei ole saatavilla tämän Flutiform-vahvuuden käytöstä lasten tai nuorten hoitoon. Valmisteen käytöstä lasten hoidossa on kokemusta ainoastaan pienimmän vahvuuden (50 mikrog/5 mikrog) osalta (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.3). **Flutiform-valmisteen (inhalaatiosumute, suspensio) tätä vahvuutta (250 mikrog/10 mikrog) ei suositella käytettäväksi nuorille tai lapsille. Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/annos -valmistetta ei pidä käyttää tämän ikäryhmän hoitoon.**

Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/annos -valmistetta ei pidä käyttää nuorille tai lapsille. Saatavilla on kuitenkin pienempiä vahvuuksia, joita voidaan käyttää lapsille ja nuorille (50 mikrog/5 mikrog/annos) tai nuorille (125 mikrog/5 mikrog/annos).

Erytisyryhmät:

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäiltä potilaita hoidettaessa.

Flutiformin käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoitoon ei ole tietoja (ks. kohta 5.2). Lääkärin tulee seurata näiden potilaiden vointia säännöllisesti ja varmistaa, että annos on titrattu pienimpään mahdolliseen annokseen, jolla oireet pysyvät tehokkaasti hallinnassa. Systeemiseen verenkiertoon kulkeutuvat flutikasoni- ja formoterolifraktiot eliminoituvat lähinnä maksametabolian kautta, joten altistus on todennäköisesti tavallista suurempi, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Yleistä:

Inhaloitavien kortikosteroidien käyttö ainoana hoitona on ensilinjan hoito useimmille potilaille. Flutiformia ei ole tarkoitettu lievän astman aloitushoitoon. Jos potilaan astma on vaikea, inhaloitavan kortikosteroidihoito on oltava vakiintunutta ennen kuin potilaalle määrätään kiinteää yhdistelmävalmistetta.

Potilaille on kerrottava, että Flutiformia on käytettävä päivittäin, vaikka oireita ei olisikaan, jotta hoidosta saataisiin paras mahdollinen hyöty.

Flutiformia käyttävät potilaat eivät saa mistään syystä käyttää muita pitkävaikutteisia beeta₂-agonisteja. Jos annosten välillä ilmenee astmaoireita, niiden välittömään lievitykseen käytetään inhaloitavaa, lyhytvaikutteista beeta₂-agonistia.

Jos potilas käyttää entuudestaan keskisuuria tai suuria annoksia inhaloitavia kortikosteroideja ja taudin vaikeusaste edellyttää selvästi kahden valmisteen käyttöä ylläpitohoitona, suositeltava aloitusannos on kaksi inhalaatiota Flutiform-valmistetta (125 mikrog/5 mikrog/annos) kahdesti vuorokaudessa.

Flutiformin kanssa on suositeltavaa käyttää tilajatketta, jos potilaan on vaikeaa vapauttaa aerosolisuihkaus sisäänhengityksen aikana. Suositeltava tilajatke on AeroChamber Plus® Flow-Vu®.

Potilaita tulee neuvoa inhalaattorin ja tilajatkeen asianmukaisessa käytössä ja laitteiden käsittelyssä. Käyttökäyttö tulee tarkistaa, jotta inhaloitava lääke kulkeutuisi keuhkoihin mahdollisimman hyvin.

Kun käyttöön otetaan tilajatke, annos on aina titrattava uudelleen pienimpään tehokkaaseen annokseen.

Antotapa

Inhalaatioon.

Jotta lääkkeen anto tapahtuu varmasti asianmukaisesti, lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen on näytettävä potilaalle, kuinka inhalaattoria käytetään oikein. MDI-inhalaattorin oikea käyttö on erittäin tärkeää, jotta hoito onnistuisi. Potilasta kehoitetaan lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä olevia käyttöohjeita ja kuvia.

Annostelijassa on sisäänrakennettu laskuri, joka näyttää jäljellä olevien inhalaatioiden määrän. Laskuri on värikoodattu. Ensin se on vihreä, sitten se muuttuu keltaiseksi, kun jäljellä on alle 50 inhalaatiota, ja lopulta punaiseksi, kun jäljellä on alle 30 inhalaatiota. Laskuri laskee inhalaatiot 10 inhalaation välein, kun jäljellä on 120–60 inhalaatiota, ja viiden inhalaation välein, kun jäljellä on 60–0 inhalaatiota. Potilasta kehoitetaan ottamaan yhteys lääkäriinsä uuden inhalaattorin saamiseksi, kun määrä lähestyy nolaa. Inhalaattoria ei saa käyttää, kun laskurin lukema on ”0”.

Inhalaattorin valmistelu käyttökuntoon

Inhalaattori on valmisteltava käyttökuntoon ennen sen ensimmäistä käyttökertaa sekä siinä tapauksessa, että sitä ei ole käytetty yli kolmeen päivään tai se on ollut pakkasessa tai jääkaappilämpötilassa (ks. kohta 6.4). Valmistelu tapahtuu seuraavasti:

- Poista suukappaleen suojakansi ja ravista inhalaattoria hyvin.
- Pitele inhalaattoria niin, että se osoittaa pois päin kasvoistasi, ja laukaise se neljä kertaa.
- Ravista inhalaattoria juuri ennen jokaista käyttökertaa.

Mikäli mahdollista, potilaan tulee seistä tai istua pystyasennossa inhaloimalla aikana.

Inhalaattorin käyttö vaihe vaiheelta:

1. Poista suukappaleen suojakansi ja tarkista, että suukappale on puhdas eikä siinä ole pölyä eikä likaa.
2. Ravista inhalaattoria juuri ennen sen laukaisemista, jotta inhalaattorin sisältö sekoittuu tasaisesti.
3. Hengitä ulos mahdollisimman hitaasti ja syvään.
4. Pitele säiliötä pystyasennossa, runko-osa ylöspäin, ja aseta huulet suukappaleen ympärille. Pitele inhalaattoria pystyasennossa siten, että toinen tai molemmat peukalot ovat suukappaleen alla ja etusormi (etusormet) inhalaattorin päällä. Älä pure suukappaletta.

5. Hengitä sisään hitaasti ja syvään suun kautta. Kun aloitat sisäänhengityksen, paina inhalaattorin yläosaa, jolloin inhalaattorista vapautuu yhteen inhalaatioon tarvittava lääkemäärä. Hengitä edelleen sisään tasaisesti ja syvään (lapset mieluiten noin 2–3 sekuntia ja aikuiset 4–5 sekuntia).
6. Pidätä hengitystä ja ota inhalaattori pois suusta. Pidätä edelleen hengitystä niin pitkään kuin se on mukavasti mahdollista. Älä hengitä ulos inhalaattorin kautta.
7. Pidä inhalaattoria pystyasennossa toisen inhalaation ajan ja toista sitten vaiheet 2–6.
8. Aseta suukappaleen suojakansi takaisin paikalleen käytön jälkeen.

TÄRKEÄÄ: Älä suorita vaiheita 2–6 liian nopeasti.

Potilaita voidaan kehottaa harjoittelemaan tekniikkaa peilin edessä. Jos inhalaattorista tai suupielistä tulee näkyvää sumua inhalaattorin käytön yhteydessä, samat vaiheet uusitaan vaiheesta 2 alkaen.

Heikkokätisten potilaiden voi olla helpompaa pidellä inhalaattoria molemmin käsin. Tällöin etusormet asetetaan inhalaattorin säiliön päälle ja molemmat peukalot inhalaattorin pohjan alle.

Inhaloinnin jälkeen potilaan tulee huuhdella suunsa, kurlata vedellä tai harjata hampaansa sekä sylkeä lääkejäämät pois suun hiivatulehduksen ja dysfonian riskin minimoimiseksi.

Puhdistus

Potilaita tulee kehottaa tutustumaan huolellisesti pakkausselosteessa oleviin puhdistusohjeisiin.

Inhalaattori tulee puhdistaa kerran viikossa.

- Poista suukappaleen suojakansi.
- Älä irrota säiliötä inhalaattorin muovirungosta.
- Pyyhi suukappaleen ja muovirungon sisä- ja ulkopuoli kuivalla kankaalla tai paperipyyhkeellä.
- Aseta suukappaleen suojakansi takaisin paikoilleen oikein päin.
- Älä laske metallisäiliötä veteen.

Jos potilas tarvitsee AeroChamber Plus® Flow-Vu® -tilajatkkeen, häntä on kehotettava lukemaan valmistajan antamat ohjeet, jotta hän osaa käyttää tilajatketta asianmukaisesti sekä puhdistaa sen ja käsitellä sitä oikein.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Astman hoito toteutetaan yleensä porrastetusti, ja potilaan hoitovastetta seurataan kliinisesti sekä keuhkojen toimintakokeiden avulla.

Flutiformia ei pidä käyttää akuuttien astmaoireiden hoitoon, johon tarvitaan nopeasti vaikuttava, lyhytvaikutteinen bronkodilataattori. Potilaita tulee neuvoa pitämään akuutin astma-kohtauksen hoitoon käytettävä kohtauslääke aina saatavilla.

Flutiformin käyttöä rasisastma-kohtausten ehkäisyyn ei ole tutkittu. Tällaiseen käyttöön on harkittava erillistä nopeavaikutteista bronkodilataattorivalmistetta.

Potilaita on muistutettava siitä, että Flutiform-ylläpitoannoksen käyttöä on jatkettava ohjeen mukaan, vaikka oireita ei olisikaan.

Flutiformin käyttöä ei pidä aloittaa pahenemisvaiheen aikana eikä siinä tapauksessa, että potilaan astman hoitotasapaino on huonontunut merkittävästi, ei myöskään astman akuutin pahenemisen yhteydessä.

Flutiform-hoidon aikana voi esiintyä vakavia astmaan liittyviä haittatapahtumia ja pahenemisvaiheita. Potilaita tulee kehottaa jatkamaan hoitoa, mutta hakeutumaan lääkärin hoitoon, mikäli astman oireita ei saada hallintaan tai oireet pahenevat Flutiformin aloituksen jälkeen.

Flutiformia ei tule käyttää ensilinjan hoitona astmaan.

Lääkärin tulee arvioida potilaan tila uudelleen mahdollisimman pian, mikäli lyhytvaikutteisia bronkodilataattoreita on käytettävä aiempaa enemmän astman oireiden lievittämiseksi, niiden teho heikkenee tai häviää tai astmaoireet jatkuvat. Syynä voi olla astman hoitotasapainon huononeminen, ja potilaan hoitoa voidaan joutua muuttamaan.

Astman hoitotasapainon nopea ja etenevä heikkeneminen voi olla henkeä uhkaavaa, ja lääkärin on arvioitava tilanne kiireellisesti. Kortikosteroidihoidon tehostamista tulisi harkita. Lääkärin tulee arvioida potilaan tila myös siinä tapauksessa, että käytettävä Flutiform-annostus ei paranna astman hoitotasapainoa tyydyttäväksi. Kortikosteroidihoidon tehostamista tulisi harkita.

Kun astman hoitotasapaino on hyvä, voidaan harkita Flutiform-annoksen asteittaista pienentämistä. Potilaan voinnin säännöllinen seuranta on tärkeää hoitoa vähennettäessä. Pienintä tehokasta Flutiform-annosta on käytettävä (ks. kohta 4.2).

Astmapotilaan Flutiform-hoitoa ei pidä lopettaa äkkinäisesti astman pahenemisvaaran vuoksi. Annosta tulee titrata pienemmäksi lääkärin valvonnassa.

Astman kliinisten oireiden paheneminen saattaa johtua akuutista bakteeriperäisestä hengitystieinfektiosta. Hoito voi vaatia asianmukaisia antibiootteja, inhaloitavan kortikosteroidihoidon tehostamista ja lyhyttä peroraalista kortikosteroidihoitojaksoa. Nopeasti vaikuttavaa inhaloitavaa bronkodilataattoria tulee käyttää kohtauslääkkeenä. Kuten muitakin kortikosteroideja sisältäviä inhaloitavia lääkkeitä käytettäessä, Flutiformin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on keuhkotuberkuloosi, latentti tuberkuloosi tai hengitysteiden sieni-, virus- tai muu infektio. Tällaiset infektiot on Flutiformia käytettäessä hoidettava aina asianmukaisesti.

Flutiformia tulee käyttää varoen, jos potilaalla on tyreotoksikoosi, feokromosytooma, diabetes, korjaamaton hypokalemia tai taipumus seerumin kaliumpitoisuuksien laskuun, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia, idiopaattinen subvalvulaarinen aorttastenoosi, vaikea hypertensio, aneurysma tai jokin muu vaikea sydän- tai verisuonitauti, esim. iskeeminen sydäntauti, sydämen rytmihäiriöitä tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

Suuret beeta₂-agonistiannokset saattavat johtaa vakavaan hypokalemiaan. Beeta₂-agonistien käyttö yhdessä hypokalemiaa aiheuttavien tai hypokalemista vaikutusta voimistavien lääkkeiden, esim. ksantiinjohdosten, steroidien ja diureettien kanssa, voi korostaa beeta₂-agonistin mahdollista hypokalemista vaikutusta. Erityistä varovaisuutta suositellaan, jos potilaalla on epästabili astma ja bronkodilatoivien kohtauslääkkeiden käyttö vaihtelee tai hänellä on vaikea akuutti astma, sillä hypoksia saattaa suurentaa kyseisen ilmiön riskiä. Erityinen varovaisuus on tarpeen myös muissa tiloissa, joissa hypokalemiaan liittyvien haittavaikutusten riski on suurentunut. Näissä tilanteissa on suositeltavaa seurata seerumin kaliumpitoisuuksia.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joiden QT_c-aika on pidentynyt. Formoteroli voi pidentää QT_c-aikaa.

Diabeetikkojen verensokeriseurannan tihentämistä on harkittava, kuten muitakin beeta₂-agonisteja käytettäessä.

Varovaisuutta tulee noudattaa Flutiform-hoitoon siirryttäessä, erityisesti, jos on mitä tahansa syytä epäillä, että aiempi systeeminen steroidihoito on heikentänyt lisämunuaistoimintaa.

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksaalista bronkospasmia voi esiintyä. Tämä ilmenee hengityksen vinkumisen ja hengenahdistuksen äkillisenä lisääntymisenä lääkkeen inhaloiminn

jälkeen. Paradoksaaliseen bronkospasmiin auttaa nopeasti vaikuttava inhaloitava bronkodilataattori, ja hoito on aloitettava välittömästi. Flutiformin käyttö tulee keskeyttää heti, potilaan tila on arvioitava uudelleen ja tarvittaessa on siirryttävä muuhun käypään hoitoon.

Systeemisten ja paikallisten kortikosteroidien käytön yhteydessä on ilmoitettu näköhäiriöitä. Jos potilaalla ilmenee oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilaan ohjaamista silmätautien erikoislääkärille on harkittava, jotta mahdolliset syyt voidaan arvioida. Näitä voivat olla esimerkiksi kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia (CSCR), joita on ilmoitettu systeemisten ja paikallisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Kaikki inhaloitavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, varsinkin käytettäessä pitkään suuria annoksia. Näiden vaikutusten todennäköisyys on huomattavasti pienempi kuin käytettäessä oraalisia kortikosteroideja. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushing-tyyppiset piirteet, lisämunaistoiminnan lomaantumisen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luuntiheyden aleneminen, kaihi, glaukooma ja harvemmin erilaiset psyykkiset tai käyttäytymisen muutokset, kuten psykomotorinen yliaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masennus tai aggressiivisuus (erityisesti lapsilla). Tämän takia on tärkeää, että potilaan vointi arvioidaan säännöllisesti ja inhaloitavan kortikosteroidin annos pienennetään mahdollisimman pieneen annokseen, jolla astman hoitotasapaino saadaan pysymään hyvänä.

Inhaloitavien kortikosteroidien pitkäaikainen käyttö suurina annoksina voi johtaa lisämunaistoiminnan lomaantumiseen ja Addisonin taudin kriisiin. Tämän ilmiön riski voi olla erityisen suuri alle 16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, jotka käyttävät suuria flutikasonipropionaattiannoksia (tyypillisesti $\geq 1\ 000$ mikrog/vrk). Hyvin harvoissa tapauksissa lisämunaistoiminnan lomaantumista ja Addisonin taudin kriisiä on todettu myös vähintään 500 mikrogramman, mutta alle 1 000 mikrogramman suuruisilla flutikasonipropionaattiannoksilla. Addisonin taudin kriisin voi laukaista esim. trauma, leikkaus, infektio tai nopea annostuksen vähentäminen. Ensioireet ovat tyypillisesti epämääräisiä, ja niitä voivat olla ruokahaluttomuus, vatsakipu, painon lasku, väsymys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, alentunut tajunnan taso, hypoglykemia ja kouristuskohotukset. Systeemisen kortikosteroidihoidon tehostamista on harkittava stressitilanteissa ja elektiiivisten leikkausten yhteydessä.

Inhaloitavan flutikasonipropionaattihoitoon etujen pitäisi minimoida peroraalisen steroidihoitoon tarve, mutta lisämunaistoiminnan reservien heikentymisen riski voi säilyä jonkin aikaa peroraalisen steroidihoitoon lopettamisen jälkeen. Riski saattaa olla suurentunut myös potilailla, jotka ovat aiemmin tarvinneet päivystysluonteisesti suuriannoksista kortikosteroidihoitoa. Lisämunaistoiminnan heikkenemisen jäännösvaikutuksen mahdollisuus on pidettävä aina mielessä hätätilanteissa ja elektiiivisten, todennäköisesti stressiä aiheuttavien tilanteiden yhteydessä, ja tällöin on harkittava asianmukaista kortikosteroidihoitoa. Lisämunaistoiminnan heikkenemisen laajuus voi edellyttää erikoislääkärin konsultointia ennen elektiiivisiä toimenpiteitä. Jos lisämunaistoiminta saattaa olla heikentynyt, hypotalamus-aivolisäke-lisämunaiskuoriakselin (HPA-akselin) toimintaa tulee seurata säännöllisesti.

Systeemisten haittavaikutusten riski suurenee, jos flutikasonipropionaatti yhdistetään voimakkaisiin CYP3A4:n estäjiin (ks. kohta 4.5).

Potilaalle on kerrottava, että tämä inhaloitava kiinteä yhdistelmävalmiste on tarkoitettu ehkäiseväksi hoidoksi ja sitä on siis käytettävä säännöllisesti parhaan mahdollisen hyödyn saamiseksi, vaikka oireita ei olisikaan.

Tilajatkkeen käyttö saattaa tehostaa lääkkeen kulkeutumista keuhkoihin ja mahdollisesti lisätä lääkkeen systeemistä imeytymistä ja systeemisiä haittavaikutuksia.

Systeemiseen verenkiertoon kulkeutuvat flutikasoni- ja formoterolifraktiot eliminoituvat lähinnä maksametabolian kautta. Altistus voi siis suurentua, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Potilaille tulee kertoa, että Flutiform sisältää 2 mg alkoholia (etanolia) per kerta-annos (2 inhalaatiota). Alkoholimäärä jokaisessa kerta-annoksessa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 1 ml:aa olutta tai 1 ml:aa viiniä. Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

Pediatriset potilaat

Jos lapsi käyttää pitkäaikaisesti inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa, on suositeltavaa seurata hänen pituuskasvuun säännöllisesti. Mikäli kasvu hidastuu, hoito tulee arvioida uudelleen ja pyrkiä pienentämään inhaloitavan kortikosteroidin annosta mahdollisuuksien mukaan pienimpään tehokkaaseen annokseen, jolla astman hoitotasapaino pysyy hyvänä. Lisäksi tulee harkita lähetettä lasten keuhkosairauksien erikoislääkärille.

Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia, joita on ilmoitettu Flutiformin yksittäisten ainesosien käytön yhteydessä, ovat esimerkiksi Cushingin oireyhtymä, oireet jotka muistuttavat Cushingin oireyhtymää, lisämunaisten suppressio sekä lasten ja nuorten kasvun hidastuminen. Lapsilla voi esiintyä myös ahdistusta, unihäiriöitä ja käytökseen liittyviä muutoksia, kuten ylivilkkautta ja ärtyneisyyttä (ks. kohta 4.8).

Flutiformin käytöstä alle 5-vuotiaille lapsille on vain vähän tietoa. Flutiformia EI suositella käytettäväksi alle 5-vuotiaille lapsille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Flutiformilla ei ole tehty virallisia yhteisvaikutustutkimuksia.

Flutiform sisältää natriumkromoglikaattia ei-farmakologisina pitoisuuksina. Potilaiden ei pidä lopettaa minkään kromoglikaattia sisältävän lääkkeen käyttöä.

Flutikasonipropionaatti, toinen Flutiformin vaikuttavista aineista, on CYP3A4:n substraatti. Samanaikaisen hoidon CYP3A:n estäjillä (esim. ritonaviiri, atatsanaviiri, klaritromysiini, indinaviiri, itakonatsoli, nelfinaviiri, sakinaviiri, ketokonatsoli, telitromysiini, kobisistaatti) odotetaan lisäävän systeemisten haittavaikutusten riskiä. Samanaikaista hoitoa on vältettävä, jollei hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, ja tällöin potilasta on tarkkailtava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

Kaliumia säästämättömien diureettien, kuten loop- tai tiatsididiureettien, käyttö voi aiheuttaa EKG:n muutoksia ja/tai hypokaleemiaa. Beeta-agonistit saattavat johtaa näiden vaikutusten akuuttiin pahenemiseen etenkin, jos beeta-agonistin suositusannos ylitetään. Näiden vaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta, mutta varovaisuutta on noudatettava annettaessa beeta-agonistia samanaikaisesti kaliumia säästämättömien diureettien kanssa. Ksantiinjohdokset ja glukokortikoidit voivat korostaa beeta-agonistien mahdollista hypokaleemista vaikutusta.

Myös levodopa, levotyroksiini, oksitosiini ja alkoholi voivat heikentää beeta₂-agonistien siedettävyyttä sydämen kannalta.

Samanaikainen hoito monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjillä tai samanlaisia ominaisuuksia omaavilla lääkeaineilla, kuten furatsolidonilla ja prokarbatsiinilla, voi provosoida hypertensiivisiä reaktioita.

Rytmihäiriöiden riski suurenee, jos potilas saa anestesian yhteydessä halogenoituja hiilivetyjä.

Muiden beeta-adrenergisten lääkkeiden samanaikaisella käytöllä voi olla mahdollinen additiivinen vaikutus.

Hypokaleemia saattaa lisätä rytmihäiriöiden riskiä potilailla, joita hoidetaan digitaalisglykosideilla.

Formoterolifumaraattia, kuten muitakin beeta₂-agonisteja, on annettava varovasti potilaille, jotka käyttävät trisyklisiä masennuslääkkeitä tai MAO:n estäjiä, sekä näiden lääkkeiden lopetusta

seuraavien kahden viikon aikana. Sama koskee potilaita, joita hoidetaan muilla tunnetusti QT_c-aikaa pidentävillä lääkkeillä (mm. psykoosilääkkeet [myös fentiatsiinit], kinidiini, disopyramidi, prokainiamidi ja antihistamiinit). Tunnetusti QT_c-aikaa pidentävät lääkkeet voivat suurentaa kammioarytmioiden riskiä (ks. kohta 4.4).

Jos muita adrenergisiä lääkeaineita annetaan mitä tahansa antoreittiä käyttäen, tulee niitä käyttää varoen, koska formoterolin farmakologisesti odotettavissa olevat vaikutukset sympaattiseen hermostoon saattavat korostua.

Beetasalpaajat (beeta-adrenoreseptorien antagonistit) ja formoterolifumaraatti voivat estää toistensa vaikutuksia, kun niitä annetaan yhtä aikaa. Beetasalpaajat voivat myös aiheuttaa vaikean bronkospasmin astmapotilaille. Siksi astmapotilaita ei normaalisti pidä hoitaa beetasalpaajilla, ei myöskään glaukooman hoitoon käytettävillä beetasalpaajasilmätipoilla. Tietyissä tilanteissa, esim. sydäninfarktin jälkeisessä estohoidossa, beetasalpaajien käytölle astmapotilailla ei välttämättä kuitenkaan ole hyväksyttäviä vaihtoehtoja. Tällöin voidaan harkita sydänselektiivisiä beetasalpaajia, joiden käytössä on tosin noudatettava varovaisuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin käytöstä raskaana oleville naisille joko erikseen tai yhdessä mutta erillisistä inhalaattoreista annettuna tai kiinteää Flutiform-yhdistelmävalmistetta käytettäessä. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Flutiformin käyttöä ei suositella raskauden aikana, ja käyttöä tulisi harkita vain, jos hoidon oletettava hyöty äidille ylittää sikiöön kohdistuvat mahdolliset riskit. Tällöin on käytettävä pienintä mahdollista annosta, jolla astman hoitotasapaino pysyy riittävän hyvänä.

Koska beeta-agonistit saattavat vaikuttaa kohdun supistustoimintaan, Flutiformin käyttö astman hoitoon synnytyksen aikana tulee rajoittaa niihin potilaisiin, joiden kohdalla hyödyt ylittävät hoidon riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö flutikasonipropionaatti tai formoterolifumaraatti ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Siksi on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Flutiform-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Flutiformin annon vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläintutkimuksissa ei kuitenkaan ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen, kun vaikuttavia aineita on annettu erikseen kliinisesti merkitsevinä annoksina (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Flutiform-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisen kehitystyön aikana Flutiform-hoidon yhteydessä esiintyneet haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa elinjärjestelmittäin. Haittavaikutusten yleisyysluokat ovat seuraavat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokka	Haittatapahtuma	Yleisyys
Infektiot	Suun kandidiaasi Suun sieni-infektiot Sinuiitti	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperglykemia	Harvinainen
Psykkiset häiriöt	Unihäiriöt (esim. unettomuus)	Melko harvinainen
	Poikkeavat unet Kiihtyneisyys	Harvinainen
	Psykomotorinen yliaktiivisuus, ahdistuneisuus, masentuneisuus, aggressiivisuus, käytösmuutokset (lähinnä lapsilla)	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky Vapina Heitehuimaus	Melko harvinainen
	Makuaistin muutokset	Harvinainen
Silmät	Näön hämärtyminen	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus	Harvinainen
Sydän	Sydämentykytys Kammolisälyönnit	Melko harvinainen
	Angina pectoris Takykardia	Harvinainen
Verisuonisto	Hypertensio	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Astman paheneminen Ääntöhäiriö (dysfonia) Kurkun ärsytys	Melko harvinainen
	Hengenahdistus Yskä	Harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuminen	Melko harvinainen
	Ripuli Dyspepsia	Harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma	Melko harvinainen
	Kutina	Harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasspasmit	Harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Ääreisosien turvotus Voimattomuus	Harvinainen

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksaalista bronkospasmia voi esiintyä. Tämä ilmenee hengityksen vinkumisen ja hengenahdistuksen äkillisenä lisääntymisenä lääkkeen inhaloinnin jälkeen. Paradoksaaliseen bronkospasmiin auttaa nopeasti vaikuttava inhaloitava bronkodilataattori, ja

hoito on aloitettava välittömästi. Flutiformin käyttö tulee keskeyttää heti, potilaan tila on arvioitava uudelleen ja tarvittaessa on siirryttävä muuhun käypään hoitoon.

Koska Flutiform sisältää sekä flutikasonipropionaattia että formoterolifumaraattia, voi esiintyä samankaltaisia haittavaikutuksia kuin näille lääkeaineille on raportoitu erikseen. Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin käytön yhteydessä, mutta niitä ei ole havaittu Flutiformin kliinisen kehitystyön aikana:

Flutikasonipropionaatti: Yliherkkyysoireet, mm. nokkosihottuma, kutina, angioedeema (lähinnä kasvojen, suun ja nielun alueella), anafylaktiset reaktiot. Inhaloitavien kortikosteroidien systeemisiä vaikutuksia saattaa esiintyä, etenkin, jos suuria annoksia käytetään pitkiä aikoja. Näitä voivat olla Cushingin oireyhtymä, Cushing-tyyppiset piirteet, lisämunuaistoiminnan lamaantuminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luuntiheyden aleneminen, kaihi ja glaukooma, kontuusiot, ihon atrofia ja infektioherkkyys. Stressinsietokyky voi heikentyä. Kuvattujen systeemisten vaikutusten todennäköisyys on kuitenkin paljon pienempi inhaloitavia kuin peroraalisia kortikosteroideja käytettäessä. Inhaloitavien kortikosteroidien pitkäaikainen käyttö suurina annoksina voi johtaa lisämunuaistoiminnan lamaantumiseen ja Addisonin taudin kriisiin. Systeemisen kortikosteroidihoidon tehostamista on harkittava stressitilanteiden yhteydessä (trauma, leikkaus, infektio).

Formoterolifumaraatti: Yliherkkyysoireet (mm. hypotensio, nokkosihottuma, angioedeema, kutina, eksanteema), QT_c-ajan pidentyminen, hypokalemia, pahoinvointi, lihaskipu, veren laktaattipitoisuuksien suureneminen. Beeta₂-agonistien, kuten formoterolin, käyttö voi suurentaa insuliinin, vapaiden rasvahappojen, glyserolin ja ketoaineiden pitoisuuksia veressä.

Yliherkkyysoireitä on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka ovat käyttäneet inhaloitavaa natriumkromoglikaattia vaikuttavana aineena. Flutiform sisältää vain pienen määrän natriumkromoglikaattia apuaineena. Ei kuitenkaan tiedetä, ovatko yliherkkyysoireet annoksesta riippuvaisia.

Jos Flutiform-hoito aiheuttaa yliherkkyysoireiden, mikä on epätodennäköistä, hoito tulee aloittaa yliherkkyysoireiden normaalin hoidon mukaisesti. Tähän voi kuulua antihistamiinien käyttö ja muu tarvittava hoito. Flutiform-hoito on mahdollisesti keskeytettävä heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu käypä astman hoito.

Dysfoniaan ja suun hiivatulehdukseen voi auttaa suun kurlaus tai huuhtelu tai hampaiden harjaus valmisteen käytön jälkeen. Oireinen hiivatulehdus voidaan hoitaa paikallisella sienilääkkeellä samalla kun Flutiform-hoitoa jatketaan.

Pediatriset potilaat

Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia, joita on ilmoitettu Flutiformin yksittäisten ainesosien käytön yhteydessä, ovat esimerkiksi Cushingin oireyhtymä, oireet jotka muistuttavat Cushingin oireyhtymää, lisämunuaisten suppressio sekä lasten ja nuorten kasvun hidastuminen. Lapsilla voi esiintyä myös ahdistusta, unihäiriöitä ja käytökseen liittyviä muutoksia, kuten ylivilkkautta ja ärtyneisyyttä. Flutiformilla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että valmisteen turvallisuus- ja siedettävyysoireet ovat samankaltaiset kuin flutikasonimonoterapian 5–12-vuotiailla lapsilla ja flutikasonin/salmeterolin 4–12-vuotiailla lapsilla. 24-viikkoinen pitkäaikaishoito 208 lapsella ei antanut viitteitä kasvun hidastumisesta tai lisämunuaisten suppressiosta. Toinen farmakodynaaminen tutkimus, johon osallistui 5–12-vuotiaita lapsia, osoitti Flutiform-hoidon jälkeen samankaltaista säärtä kasvun hidastumista polvesta kantapäähän mitattuna kuin kaksi viikkoa kestänyt flutikasonimonoterapia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

4.9 Yliannostus

Flutiformin yliannostuksesta ei ole saatavilla kliinistä tutkimustietoa. Tiedot kummankin erikseen käytetyn lääkeaineen yliannostuksista ovat seuraavat:

Formoterolifumaraatti:

Formoterolin yliannostus johtaa todennäköisesti beeta₂-agonistien tyypillisten vaikutusten korostumiseen, jolloin voi esiintyä seuraavia haittatapahtumia: rintakipu, hypertensio tai hypotensio, sydämentykytys, takykardia, rytmihäiriöt, pidentynyt QT_c-aika, päänsärky, vapina, hermostuneisuus, lihaskouristukset, kuiva suu, unettomuus, väsymys, huonovointisuus, kouristuskohtaukset, metabolinen asidoosi, hypokalemia, hyperglykemia, pahoinvointi ja oksentelu.

Formoterolin yliannostuksen hoitona on lääkityksen lopettaminen ja asianmukaisen oireenmukaisen ja/tai elintoimintoja tukevan hoidon aloitus. Sydänselektiivisten beetasalpaajien varovaista käyttöä voidaan harkita, mutta tällöin on pidettävä mielessä, että kyseinen lääkitys voi aiheuttaa bronkospasmin. Näytön perusteella ei pystytä arvioimaan, onko dialyysistä hyötyä formoterolin yliannostustapauksissa. Sydämen toiminnan seuranta suositellaan.

Jos Flutiform-hoito on lopetettava lääkkeen beeta-agonistikomponentin yliannostuksen takia, on harkittava tarkoituksenmukaisen korvaavan steroidihoidon järjestämistä. Seerumin kaliumpitoisuuksia tulee seurata, sillä hypokalemiaa voi esiintyä. Kaliumin korvaamista tulee harkita.

Flutikasonipropionaatti:

Flutikasonipropionaatin akuutti yliannostus ei yleensä aiheuta kliinistä ongelmaa. Kun lääkettä on inhaloitu suuria määriä lyhyessä ajassa, ainoa haittavaikutus on ollut hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuoriakselin (HPA-akselin) toiminnan lamaantumisen. HPA-akselin toiminta palautuu yleensä ennalleen muutamassa päivässä, mikä voidaan varmistaa plasman kortisolipitoisuuden mittauksilla. Inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa tulee jatkaa astman hoidon suositusannoksella.

Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu Addisonin taudin kriisiä. Riski voi olla erityisen suuri alle 16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, jotka käyttävät suuria flutikasonipropionaattiansiannoksia (tyypillisesti $\geq 1\ 000$ mikrog/vrk). Ensioireet voivat olla epämääräisiä (ruokahaluttomuus, vatsakipu, painon lasku, väsymys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio). Addisonin taudin kriisin tyypillisiä oireita ovat alentunut tajunnan taso, hypoglykemia ja/tai kouristuskohtaukset.

Erittäin suurten annosten pitkäaikaisen käytön seurauksena voi esiintyä lisämunuaiskuoren jonkinasteista atrofiaa ja HPA-akselin lamaantumista. Lisämunuaisreservien seuranta saattaa olla tarpeen. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushing-tyyppiset piirteet, lisämunuaistoiminnan lamaantuminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luuntiheyden aleneminen, kaihi ja glaukooma (ks. kohta 4.4).

Pitkäaikaisen yliannostuksen hoidossa voidaan stressitilanteissa tarvita peroraalisia tai systeemisiä kortikosteroideja. Jos potilaan katsotaan saaneen pitkäaikaisen yliannostuksen, häntä tulee aina hoitaa steroidiriippuvaisena, ja asianmukainen systeeminen kortikosteroidin ylläpitoannos on tarpeen. Kun potilaan tila vakautuu, inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa jatketaan oireiden hallintaan käytettävillä suositusannoksilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ahtauttavien hengitystiesairauksien lääkkeet, adrenergiset lääkkeineet yhdistelmävalmisteina kortikosteroidien tai muiden lääkkeineiden kanssa.

ATC-koodi: R03AK11

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Flutiform sisältää sekä flutikasonipropionaattia että formoterolifumaraattia. Molempien lääkkeiden vaikutusmekanismit kuvataan alla erikseen. Flutikasonipropionaatti ja formoterolifumaraatti edustavat kahta eri lääkeryhmää: toinen on synteettinen kortikosteroidi ja toinen taas selektiivinen, pitkävaikutteinen beeta₂-agonisti. Lääkkeet vähentävät additiivisesti astman pahenemisvaiheita, kuten muutkin inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin yhdistelmät.

Flutikasonipropionaatti

Flutikasonipropionaatti on synteettinen, trifluorattu glukokortikoidi, jolla on voimakas anti-inflammatorinen vaikutus keuhkoissa, kun se inhaloidaan. Flutikasonipropionaatti vähentää astman oireita ja pahenemisvaiheita, mutta aiheuttaa vähemmän haittavaikutuksia kuin systeemisesti käytetyt kortikosteroidit.

Formoterolifumaraatti

Formoterolifumaraatti on pitkävaikutteinen selektiivinen beeta₂-agonisti. Inhaloidulla formoterolifumaraatilla on keuhkoissa paikallinen bronkodilatoiva vaikutus. Bronkodilatoiva vaikutus alkaa nopeasti, 1–3 minuutissa, ja kestää vähintään 12 tuntia kerta-annoksen jälkeen.

Flutiform

Aikuisille ja nuorille tehdyissä 12 viikon mittaisissa kliinisissä tutkimuksissa formoterolin lisääminen flutikasonipropionaattiin lievitti astman oireita, paransi keuhkotoimintaa ja vähensi pahenemisvaiheita. Flutiformin terapeuttinen vaikutus oli parempi kuin pelkän flutikasonipropionaatin. Flutiformin ja flutikasonipropionaatin käytöstä ei ole pitkän aikavälin vertailutietoja.

8 viikon mittaisessa kliinisessä tutkimuksessa todettiin, että Flutiform vaikutti keuhkotoimintaan vähintään yhtä tehokkaasti kuin kahdella eri inhalaattorilla otettavien flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin yhdistelmä. Flutiformin ja flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin yhdistelmän käytöstä ei ole pitkän aikavälin vertailutietoja. Merkkejä Flutiformin terapeuttisen vaikutuksen vähenemisestä ei havaittu korkeintaan 12 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa, joihin osallistui aikuisia ja nuoria potilaita.

Flutiformilla havaittiin selvää annosvastetendenssiä oirepäätetapahtumien suhteen. Flutiform-annoksen suurentamisella saavutettiin todennäköisimmin lisähyötyä, jos potilaalla oli vaikeampi astma.

Pediatriset potilaat

12 viikkoa kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa 512 iältään 5–11-vuotiasta lasta satunnaistettiin saamaan Flutiformia (2 inhalaatiota à 50/5 mikrog kahdesti vuorokaudessa), flutikasonia/salmeterolia tai flutikasonimonoterapiaa. Flutiform (2 inhalaatiota à 50/5 mikrog kahdesti vuorokaudessa) oli tehokkaampi kuin flutikasonimonoterapia ja yhtä tehokas kuin flutikasoni/salmeteroli, kun verrattiin ennen antoa mitatun FEV1-arvon ja annoksen ottamisen jälkeen mitatun FEV1-arvon muutosta lähtötasolta viikolle 12 ja neljän tunnin jälkeen mitattua FEV1:n AUC-arvoa viikolla 12. Flutiform (2 inhalaatiota à 50/5 mikrog kahdesti vuorokaudessa) ei ollut 12 viikon hoidon aikana ennen antoa mitatun FEV1-arvon muutoksen osalta tehokkaampi kuin flutikasonimonoterapia, mutta se oli tämän päätetapahtuman osalta yhtä tehokas kuin flutikasoni/salmeteroli.

Lapsilla toteutettiin toinen 12-viikkoinen tutkimus, johon kuului 6 kuukautta kestänyt jatkovaihe. Tutkimukseen osallistui 210 iältään 4–12-vuotiasta lasta, joita hoidettiin joko Flutiformin

ylläpitoannoksella (2 inhalaatiota à 50/5 mikrog kahdesti vuorokaudessa) tai flutikasonilla/salmeterolilla. Flutiform (2 inhalaatiota à 50/5 mikrog kahdesti vuorokaudessa) oli teholtaan vertailukelpoinen (non-inferior) flutikasoni/salmeterolin kanssa. 205 potilasta toteutti 6 kuukauden jatkovaiheen loppuun. Jatkovaiheen aikana potilaat saivat Flutiform-valmistetta (2 inhalaatiota à 50/5 mikrog kahdesti vuorokaudessa). Flutiform oli turvallinen ja hyvin siedetty.

5.2 Farmakokinetiikka

Flutikasonipropionaatti:

Imeytyminen

Inhaloidun flutikasonipropionaatin systeeminen imeytyminen tapahtuu lähinnä keuhkoista, ja sen on todettu olevan lineaarisessa suhteessa annokseen 500–2 000 mikrogramman annosalueella. Imeytyminen on aluksi nopeaa ja sitten hitaampaa.

Julkaistut tutkimukset, joissa leimattua ja leimaamatonta lääkettä on otettu suun kautta, ovat osoittaneet, että flutikasonipropionaatin absoluuttinen oraallinen systeeminen hyötyosuus on hyvin pieni (< 1 %), sillä lääke imeytyy epätäydellisesti ruoansulatuskanavasta ja sen ensikierron metabolia on voimakas.

Jakautuminen

Laskimoon annettu flutikasonipropionaatti jakautuu laajalti elimistöön. Flutikasonipropionaatin ensimmäinen jakautumisvaihe on nopea, sillä lääke on hyvin rasvaliukoinen ja sitoutuu tehokkaasti kudoksiin. Jakautumistilavuus on keskimäärin 4,2 l/kg. Flutikasonipropionaatti sitoutuu keskimäärin 91-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin. Flutikasonipropionaatti sitoutuu heikosti ja reversiibelisti punasoluihin, eikä se sitoudu merkittävästi ihmisen transkortiiniin.

Biotransformaatio

Flutikasonipropionaatin kokonaispuhdistuma on suuri (keskimäärin 1 093 ml/min), ja munuaispuhdistuman osuus on alle 0,02 % kokonaispuhdistumasta. Erittäin nopea puhdistuma viittaa tehokkaaseen puhdistumaan maksan kautta. Ainoa ihmisen verenkierrossa havaittu metaboliitti on flutikasonipropionaatin 17 β -karboksyylihappojohdannainen, joka muodostuu CYP3A4-välitteisesti. Tällä metaboliitilla on kanta-ainetta heikompi affiniteetti (noin 1/2 000) ihmisen keuhkojen sytosolin glukokortikoidireseptoreihin *in vitro*. Ihmisen hepatoomasoluviljelmissä on havaittu muita metaboliitteja *in vitro*, mutta niitä ei ole havaittu ihmisestä.

Eliminaatio

87–100 % peroraalisesta annoksesta erittyy ulosteeseen, korkeintaan 75 % kanta-aineena. Lääkkeellä on myös merkittävä inaktiivinen metaboliitti.

Laskimoon annetun flutikasonipropionaatin kinetiikka on moniekspontiaalinen, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 7,8 tuntia. Alle 5 % radioaktiivisesti leimatusta annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan, ja loppuosa erittyy ulosteeseen kanta-aineena tai metaboliitteina.

Formoterolifumaraatti:

Tiedot formoterolin farmakokinetiikasta plasmassa saatiin terveistä tutkimushenkilöistä, jotka inhaloivat suositusannokset ylittäviä lääkeannoksia, ja keuhkohtaumatautia sairastavista potilaista, jotka inhaloivat lääkettä hoitoannoksina.

Imeytyminen

Kun terveet tutkimushenkilöt inhaloivat 120 mikrog kerta-annoksen formoterolifumaraattia, formoteroli imeytyi nopeasti plasmaan. Huippupitoisuus, 91,6 pg/ml, saavutettiin 5 minuutin kuluessa inhaloinnista. Keuhkohtaumatautipotilailla, jotka käyttivät formoterolifumaraattia annoksella 12 mikrog tai 24 mikrog kahdesti vuorokaudessa 12 viikon ajan, plasman formoterolipitoisuudet vaihtelivat välillä 4,0–8,9 pg/ml ja vastaavasti välillä 8,0–17,3 pg/ml 10 minuuttia, 2 tuntia ja 6 tuntia inhaloinnin jälkeen.

Tutkimukset formoterolin ja/tai sen (R,R)- ja (S,S)-enantiomeerien kumulatiivisesta erityksestä virtsaan kuiva-aineen (12–96 mikrog) tai aerosolilääkemuotojen (12–96 mikrog) inhaloinnin jälkeen osoittivat, että imeytyminen suureni lineaarisessa suhteessa annokseen.

Kun formoterolijauhetta annettiin 12 viikon ajan annoksella 12 mikrog tai 24 mikrog kahdesti vuorokaudessa, muuttumattoman formoterolin eritysvirtsan lisääntyminen 63–73 % aikuisilla astmapotilailla, 19–38 % aikuisilla keuhkohtaumatautipotilailla ja 18–84 % lapsilla. Tämä viittaa siihen, että toistuvasti annettu formoteroli kumuloituu kohtuullisessa ja itsestään rajoittuvassa määrin plasmassa.

Jakautuminen

Formoterolin sitoutuminen plasman proteiineihin on 61–64 % (34 % sitoutuu lähinnä albumiiniin).

Hoitoannoksilla saavutettavilla pitoisuuksilla ei tapahdu sitoutumiskohtien kyllästymistä. Plasman proteiineihin sitoutumista tutkittaessa käytetyt formoteroliannokset olivat suurempia kuin plasmassa saavutettavat pitoisuudet 120 mikrogramman kerta-annoksen inhaloinnin jälkeen.

Biotransformaatio

Formoteroli eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. Tärkein biotransformaatioreitti on suora glukuronidaatio. Toinen reitti on O-demetylaatio, jonka jälkeen tapahtuu glukuronidaatio. Vähäisempiä metaboliareittejä ovat formoterolin sulfaattikonjugaatio ja deformylaatio, jota seuraa sulfaattikonjugaatio. Useat isoentsyymit katalysoivat formoterolin glukuronidaatiota (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 ja 2B15) ja O-demetylaatiota (CYP2D6, 2C19, 2C9 ja 2A6), joten metabolisten lääkeaineyhteisvaikutusten riski on pieni. Terapeuttisesti relevantit formoterolipitoisuudet eivät estäneet CYP450-entsyymitoimintaa. Formoterolin kinetiikka on samanlainen kerta-annoksen jälkeen kuin toistuvan annon jälkeenkin, mikä viittaa siihen, että metabolian autoinduktiota tai estymistä ei tapahdu.

Eliminaatio

Formoterolifumaraatilla (12 mikrog tai 24 mikrog kahdesti vuorokaudessa 12 viikon ajan) hoidetuilla astmapotilailla noin 10 % ja keuhkohtaumatautipotilailla noin 7 % annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana formoterolina. Astmaa sairastavilla lapsilla noin 6 % annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana formoterolina, kun formoterolia oli annettu toistuvasti 12 mikrog ja 24 mikrog annoksina. 40 % virtsaan erittyneestä muuttumattomasta formoterolista oli (R,R)-enantiomeeria ja 60 % (S,S)-enantiomeeria, kun valmistetta annettiin 12–120 mikrog kerta-annoksina terveille sekä kerta-annoksina ja toistuvina annoksina astmapotilaille. Peroraalisen ³H-formoterolikerta-annoksen jälkeen 59–62 % annoksesta erittyi virtsaan ja 32–34 % ulosteeseen. Formoterolin munuaispuhdistuma on 150 ml/min.

Inhaloidun formoterolin kinetiikka plasmassa ja tiedot sen erittymisnopeudesta virtsaan terveiden tutkimushenkilöiden elimistössä viittaavat kaksivaiheiseen eliminaatioon, jossa (R, R)-enantiomeerien terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 13,9 tuntia ja (S, S)-enantiomeerien 12,3 tuntia. Huippueritys tapahtuu nopeasti, 1,5 tunnin kuluessa. Noin 6,4–8 % annoksesta erittyi muuttumattomana formoterolina virtsaan. (R, R)-enantiomeerien osuus virtsaan erittyvästä määrästä oli 40 % ja (S, S)-enantiomeerien osuus taas 60 %.

Flutiform (flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin yhdistelmävalmiste)

Useissa tutkimuksissa on arvioitu Flutiformin sisältämien flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin farmakokinetiikkaa ja verrattu sitä vaikuttavien aineiden farmakokinetiikkaan, kun vaikuttavia aineita käytetään erillisinä valmisteina joko yhdessä tai erikseen.

Farmakokinetiikan tutkimusten sisällä ja välillä on suurta vaihtelua. Yleisesti ottaen flutikasonin ja formoterolin systeeminen altistus on tendenssinomaisesti pienempi käytettäessä tätä flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin kiinteää yhdistelmävalmistetta kuin siinä tapauksessa, että lääkkeet annetaan erillisinä valmisteina yhtä aikaa.

Flutiformin farmakokineettistä yhdenveroisuutta sen erillisinä valmisteina käytettävien vaikuttavien aineiden kanssa ei ole osoitettu. Flutiformin ja flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin yhdistelmän käytöstä ei ole pitkän aikavälin vertailutietoja (ks. kohta 5.1).

Imeytyminen

Flutiform – flutikasonipropionaatti

Kun terveet tutkimushenkilöt saivat 250 mikrog:n kerta-annoksen flutikasonipropionaattia ottamalla kaksi inhalaatiota Flutiform-valmistetta (vahvuus 125 mikrog/5 mikrog), flutikasonipropionaatti imeytyi nopeasti plasmassa. Flutikasonin huippupitoisuus plasmassa, keskimäärin 32,8 pg/ml, saavutettiin 45 minuutin kuluessa inhalaatiosta. Flutikasonipropionaatin kerta-annoksia Flutiform-valmisteena ottaneilla astmapotilailla lääkkeen huippupitoisuudet plasmassa olivat keskimäärin 15,4 pg/ml 20–30 minuutin kuluttua 100 mikrog/10 mikrog -annoksesta (2 inhalaatiota Flutiform-valmisteen vahvuutta 50 mikrog/5 mikrog) ja 27,4 pg/ml 20–30 minuutin kuluttua 250 mikrog/10 mikrog annoksesta (2 inhalaatiota Flutiform-valmisteen vahvuutta 125 mikrog/5 mikrog).

Terveille tehdyissä moniannostutkimuksissa flutikasonin huippupitoisuudet plasmassa olivat keskimäärin 21,4 pg/ml (Flutiform 100 mikrog/10 mikrog), 25,9–34,2 pg/ml (Flutiform 250 mikrog/10 mikrog) ja 178 pg/ml (500 mikrog/20 mikrog). 100 mikrog/10 mikrog ja 250 mikrog/10 mikrog annosten tiedot perustuvat laitteen käyttöön ilman tilajatketta, kun taas annoksen 500 mikrog/20 mikrog tiedot perustuvat laitteen käyttöön tilajatkkeen kanssa. AeroChamber Plus -tilajatkkeen käyttö suurentaa flutikasonin keskimääräistä systeemistä hyötyosuutta (joka vastaa keuhkoista imeytyvää määrää) 35 %:lla terveillä verrattuna Flutiformin käyttöön pelkällä MDI-inhalaattorilla.

Flutiform – formoterolifumaraatti

Kun terveet tutkimushenkilöt saivat 20 mikrog:n kerta-annoksen formoterolifumaraattia ottamalla kaksi inhalaatiota Flutiform-valmistetta (vahvuus 250 mikrog/10 mikrog), formoterolin keskimääräisen huippupitoisuus plasmassa oli 9,92 pg/ml, ja se saavutettiin 6 minuutin kuluessa inhalaatiosta. Toistuvan annon jälkeen 20 mikrog:n formoterolifumaraattiannos kahdesta inhalaatiosta Flutiform-valmistetta (250 mikrog/10 mikrog) tuotti keskimäärin 34,4 pg/ml huippupitoisuuden formoterolia plasmassa.

AeroChamber Plus -tilajatkkeen käyttö pienentää formoterolin keskimääräistä systeemistä hyötyosuutta 25 %:lla terveillä verrattuna Flutiformin käyttöön pelkällä MDI-inhalaattorilla. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että imeytyminen ruoansulatuskanavasta vähenee tilanjatketta käytettäessä, vaikka samalla keuhkoissa tapahtuva imeytyminen oletettavasti tehostuu.

Jakautuminen

Flutiformista saatavan flutikasonipropionaatin tai formoterolifumaraatin sitoutumisesta plasman proteiineihin ei ole spesifisiä tietoja.

Biotransformaatio

Flutiformista inhaloitavan flutikasonipropionaatin tai formoterolifumaraatin metaboliasta ei ole spesifisiä tietoja.

Eliminaatio

Flutikasonipropionaatti

Kun henkilö inhaloiti Flutiform 250 mikrog/10 mikrog -valmistetta kahdesti, flutikasonipropionaatin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 14,2 h.

Formoterolifumaraatti

Kun henkilö inhaloiti Flutiform 250 mikrog/10 mikrog -valmistetta kahdesti, formoterolifumaraatin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6,5 h. Alle 2 % Flutiformista saadusta formoterolifumaraattikerta-annoksesta erittyi virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yhdessä tai erikseen annetulla formoterolifumaraatilla ja flutikasonipropionaatilla suoritetuissa eläintutkimuksissa havaittu toksisuus koostui lähinnä farmakologisen vaikutuksen korostumiseen liittyvistä vaikutuksista. Formoterolin antoon liittyviä sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvia vaikutuksia ovat verekkyyden, takykardia, rytmihäiriöt ja sydänlihaskasvut. Yhdistelmää annettaessa ei havaittu toksisuuden lisääntymistä eikä odottamattomia löydöksiä.

Rotilla ja kaneilla Flutiformilla suoritetut lisääntymistutkimukset vahvistivat näiden kahden erillisen lääkeaineen tunnetut alkio-/sikiö vaikutukset, joita ovat mm. sikiön kasvun hidastuminen, epätäydellinen luutumisen, alkiokuolleisuus, suulakihalkiot, turvotus ja luustomuutokset. Näitä vaikutuksia havaittiin altistuksilla, jotka olivat pienempiä kuin kliinisillä suositelluilla maksimiannoksilla todennäköisesti saavutettava altistus. Urosrottien hedelmällisyyden todettiin heikentyneen hieman, kun systeeminen formoterolialtistus oli erittäin suuri.

Formoterolifumaraattia tai flutikasonipropionaattia ei todettu geenitoksisiksi normaaleissa *in vitro*- ja *in vivo* -kokeissa, kun niitä testattiin erikseen. Yhdistelmällä ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Flutikasonipropionaatin ei ole havaittu olevan karsinogeeninen. Hyvänlaatuisten sukuelinkasvainten ilmaantuvuuden todettiin suurenevan hieman naarashiirillä ja -rotilla formoterolin annon jälkeen. Tätä ilmiötä pidetään luokkavaikutuksena, jota esiintyy jyrsijöillä pitkäaikaisen, suuriannoksen beeta₂-agonistialtistuksen jälkeen. Se ei viittaa mahdolliseen karsinogeenisuusvaaraan ihmiselle.

Toistuvan HFA 227 -altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkromoglikaatti
Vedetön etanoli
Apafluraani HFA 227

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta
Foliopussin avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä. Jos inhalaattori altistuu pakkaselle, potilasta on neuvottava antamaan inhalaattorin lämmitä huoneenlämmössä 30 minuutin ajan ja valmistelemaan se sitten uudelleen käyttökuuntoon (ks. kohta 4.2).

Säiliö sisältää paineistettua nestettä. Ei saa altistaa yli 50 °C:n lämpötilalle. Säiliötä ei saa puhkaista, rikkoa eikä polttaa, vaikka se vaikuttaisi tyhjältä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoost)

120 inhalaatiota/inhalaattori

Valkoisessa annostelijassa on harmaa sisäänrakennettu laskuri ja vaaleanharmaa suukappaleen suojakansi. Suspensio on alumiinisessa painesäiliössä, johon on liitetty puristamalla vakiotyyppinen annosventtiili. Säiliö on pakattu annostelijaan, jossa on suukappaleen suojakansi (molemmat polypropeenia) ja sisäänrakennettu laskuri, joka osoittaa jäljellä olevien inhalaatioiden määrän. Yhdestä inhalaattorista saadaan 120 inhalaatiota. Valmiiksi koottu MDI-inhalaattori on pakattu alumiinifoliolaminaattipussiin ja se vuorostaan pahvikoteloon.

Pakkauskoost:

1 inhalaattori (120 inhalaatiota)

Monipakkaus, jossa 3 x 1 inhalaattori (120 inhalaatiota)

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Yksityiskohtaiset ohjeet valmisteen käytöstä, ks. kohta 4.2.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mundipharma Oy
Rajatorpantie 41 B
01640 Vantaa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

50 mikrog/5 mikrog/annos: 28588

125 mikrog/5 mikrog/annos: 28589

250 mikrog/10 mikrog/annos: 28590

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.11.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.01.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Flutiform 50 mikrog/5 mikrog/dos, inhalationsspray, suspension.
Flutiform 125 mikrog/5 mikrog/dos, inhalationsspray, suspension.
Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/dos, inhalationsspray, suspension.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje uppmätt dos (utanför ventilen) innehåller:

- 50 mikrog flutikasonpropionat och 5 mikrog formoterolfumaratdihydrat. Detta motsvarar en avgiven dos (den dos som lämnar inhalatorn) på ungefär 46 mikrog flutikasonpropionat/4,5 mikrog formoterolfumaratdihydrat.
- 125 mikrog flutikasonpropionat och 5 mikrog formoterolfumaratdihydrat. Detta motsvarar en avgiven dos (den dos som lämnar inhalatorn) på ungefär 115 mikrog flutikasonpropionat/4,5 mikrog formoterolfumaratdihydrat.
- 250 mikrog flutikasonpropionat och 10 mikrog formoterolfumaratdihydrat. Detta motsvarar en avgiven dos (den dos som lämnar inhalatorn) på ungefär 230 mikrog flutikasonpropionat/9 mikrog formoterolfumaratdihydrat.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje puff innehåller 1 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsspray, suspension

Behållaren innehåller vit till benvit flytande suspension. Behållaren sitter i en vit drivenhet med ett grått integrerat räkneverk och ett ljusgrått skyddslock för munstycket.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Denna kombination med fast dos av flutikasonpropionat och formoterolfumarat (Flutiform) är avsedd för regelbunden behandling av astma då användning av en kombinationsprodukt (en inhalerad kortikosteroid och en långverkande β_2 -agonist) är lämplig:

- för patienter som inte får tillräcklig astmakontroll med inhalerade kortikosteroider och "vid behovs"-inhalerad kortverkande β_2 -agonist.
- eller
- för patienter som redan har tillräcklig astmakontroll med både en inhalerad kortikosteroid och en långverkande β_2 -agonist.

Flutiform 50 mikrog/5 mikrog/dos är avsett för vuxna, ungdomar och barn i åldern 5 år och äldre.

Flutiform 125 mikrog/5 mikrog/dos är avsett för vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre.

Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/dos är endast avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Patienterna måste tränas att använda inhalatorn och deras astma bör regelbundet kontrolleras av läkare, så att den styrka av Flutiform som de får förblir optimal och endast ändras på ordination av läkare. Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll upprätthålls. När astmakontroll uppnåtts med den lägsta styrkan av Flutiform administrerad två gånger dagligen bör man se över behandlingen och överväga om patienterna ska trappas ned till enbart en inhalerad kortikosteroid. Som allmän princip ska dosen titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll upprätthålls. Det är mycket viktigt med regelbunden uppföljning av patienterna när behandlingen trappas ned.

Det finns inga tillgängliga data för användning av Flutiform hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL). Flutiform ska inte användas hos patienter med KOL.

Patienterna bör få den styrka av Flutiform som innehåller den dos av flutikasonpropionat som är lämplig för sjukdomens svårighetsgrad. Observera: Flutiform i styrkan 50 mikrog/5 mikrog/dos är inte lämpligt för vuxna och ungdomar med svår astma. Förskrivare bör vara medvetna om att flutikasonpropionat är lika effektivt hos patienter med astma som vissa andra inhalede steroider när det ges i ungefär halva den totala dagliga dosen (i mikrogram). Om en enskild patient skulle behöva doser utanför de rekommenderade regimerna, bör lämpliga doser av β_2 -agonisten och den inhalede kortikosteroiden i separata inhalatorer, eller lämpliga doser av enbart den inhalede kortikosteroiden, förskrivas.

Flutiform levereras med en trycksatt dosreglerad MDI-inhalator ("tryck och andas in"), som även innehåller ett integrerat räkneverk. Varje inhalator ger minst 120 inhalationer.

Flutiform 50 mikrog/5 mikrog/dos dos, inhalationsspray, suspension – enbart

Rekommenderad dos för vuxna, ungdomar och barn i åldern 5 år och äldre:

Flutiform 50 mikrog/5 mikrog/ dos: två inhalationer (puffar) två gånger dagligen, som normalt tas morgon och kväll.

För vuxna och ungdomar:

Om patientens astma fortfarande är dåligt kontrollerad, kan den totala dagliga dosen inhaled kortikosteroid ökas genom att administrera en högre styrka av denna kombinationsprodukt – dvs. Flutiform 125 mikrog/5 mikrog/ dos inhalationsspray, suspension – två inhalationer (puffar) två gånger dagligen. Denna styrka ska inte användas till barn under 12 år.

Endast vuxna:

Den totala dagliga dosen kan ökas ytterligare om astman fortfarande är dåligt kontrollerad genom att administrera den högsta styrkan av denna kombinationsprodukt – dvs. Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/dos – två inhalationer (puffar) två gånger dagligen. Denna högsta styrka är endast avsedd för vuxna och ska inte användas till ungdomar och barn.

Barn under 5 år:

Erfarenheten från barn under 5 års ålder är begränsad (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.3). Flutiform inhalationsspray, suspension, rekommenderas inte i någon styrka för användning till barn under 5 års ålder. **Flutiform ska inte användas i denna ungas åldersgrupp.**

Flutiform 125 mikrog/5 mikrog/dos, inhalationsspray, suspension – enbart

Rekommenderad dos för vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre:

Flutiform 125 mikrog/5 mikrog/dos; två inhalationer (puffar) två gånger dagligen, som normalt tas morgon och kväll.

Patienterna kan få den lägsta styrkan av denna kombinationsprodukt, dvs. Flutiform 50 mikrog/5 mikrog/dos om deras astma är adekvat kontrollerad. En patients dos skall titreras till den lägsta dos som effektivt kontrollerar symptomen.

Endast vuxna:

Den totala dagliga dosen kan ökas ytterligare om astman fortfarande är dåligt kontrollerad genom att administrera den högsta styrkan av denna kombinationsprodukt – dvs. Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/dos – två inhalationer (puffar) två gånger dagligen. Denna högsta styrka är endast avsedd för vuxna och ska inte användas till ungdomar i åldern 12 år och äldre.

Barn under 12 år:

Inga data finns tillgängliga för denna styrka av Flutiform hos barn. Erfarenheten från barn under 12 års ålder är begränsad till den lägsta styrkan (50 mikrog/5 mikrog) (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.3). Flutiform (inhalationsspray, suspension) rekommenderas inte i denna styrka (125 mikrog/5 mikrog) för användning till barn under 12 års ålder. **Flutiform 125 mikrog/5 mikrog/dos ska inte användas i denna unga åldersgrupp.**

Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/dos, inhalationsspray, suspension – enbart

Rekommenderad dos för vuxna:

Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/dos: två inhalationer (puffar) två gånger dagligen, som normalt tas morgon och kväll.

Patienterna kan få en lägre styrka av denna kombinationsprodukt, dvs. Flutiform 125 mikrog/5 mikrog/dos eller Flutiform 50 mikrog/5 mikrog/dos om deras astma är adekvat kontrollerad. En patients dos skall titreras till den lägsta dos som effektivt kontrollerar symptomen.

Ungdomar under 18 års ålder och barn:

Inga data finns tillgängliga för denna styrka av Flutiform hos barn eller ungdomar. Erfarenheten från barn är begränsad till den lägsta styrkan (50 mikrog/5 mikrog) (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.3).

Flutiform (inhalationsspray, suspension) rekommenderas inte i denna styrka (250 mikrog/10 mikrog) för användning till ungdomar eller barn. Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/dos skall inte användas till denna unga åldersgrupp.

Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/dos ska inte användas till ungdomar eller barn. Det finns dock lägre styrkor, dvs. 50 mikrog/5 mikrog/dos, som kan användas till barn eller ungdomar eller 125 mikrog/5 mikrog/dos som kan användas till ungdomar.

Speciella patientgrupper:

Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter.

Det finns inga data tillgängliga på användning av Flutiform hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 5.2). Dessa patienter bör regelbundet övervakas av läkare för att säkerställa titrering till lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll upprätthålls. Eftersom de fraktioner av flutikason och formoterol som når systemiska cirkulationen huvudsakligen elimineras via levermetabolism, kan ökad exponering förväntas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Allmän information:

Enbart inhalede kortikosteroider är förstahandsbehandling för de flesta patienter. Flutiform är inte avsett för initial behandling av lindrig astma. För patienter med svår astma bör behandlingen med inhalede kortikosteroider sättas in före förskrivning av en kombinationsprodukt med fast dos.

Patienterna bör uppmärksammas på att Flutiform måste användas dagligen för att få optimal nytta, även vid symptomfrihet.

Patienter som använder Flutiform bör inte använda ytterligare långverkande β_2 -agonister av någon anledning. Om astmasymtom uppstår under perioden mellan doserna, bör en inhalerad, kortverkande β_2 -agonist tas för omedelbar lindring.

För patienter som för närvarande behandlas med medelhöga till höga doser av inhalerade kortikosteroider och vars sjukdom har en svårighetsgrad som klart motiverar behandling med två underhållsbehandlingar, är den rekommenderade startdosen två inhalationer två gånger dagligen av Flutiform 125 mikrog/5 mikrog/dos.

Användning av en andningsbehållare tillsammans med Flutiform rekommenderas för patienter som tycker att det är svårt att synkronisera aerosolpuffar med inandning. AeroChamber Plus Flow-Vu är den andningsbehållare som rekommenderas.

Patienterna ska få instruktioner om korrekt användning och skötsel av sin inhalator och andningsbehållare, och deras teknik kontrolleras för att säkerställa optimal leverans av det inhalerade läkemedlet till lungorna.

Förnyad titrering till lägsta effektiva dos ska alltid ske efter införandet av en andningsbehållare.

Administreringssätt

Används för inhalation.

För att säkerställa korrekt administrering av läkemedlet ska patienten visas hur man använder inhalatorn på rätt sätt av läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal. En korrekt användning av den trycksatta dosreglerade inhalatorn (MDI) är avgörande för framgångsrik behandling. Patienten bör uppmanas att läsa bipacksedeln noggrant och följa bruksanvisningen och figurerna i bipacksedeln.

Drivenheten har ett integrerat räkneverk som räknar ner antalet puffar som finns kvar. Detta räkneverk är färgkodat. Det är från början grönt och när det är färre än 50 puffar kvar blir det gult och när det är färre än 30 puffar kvar blir det rött. Räkneverket räknar ner från 120 till 60 i intervaller på 10, och från 60 till 0 i intervaller på 5. Patienten ska rådas att kontakta sin förskrivare för att få en ersättningsinhalator när antalet närmar sig noll. Inhalatorn får inte användas när dosindikatorn visar ”0”.

Förberedelse av inhalatorn

Innan inhalatorn används första gången eller om inhalatorn inte har använts på 3 dagar eller mer eller efter att ha utsatts för frost eller kyla (se avsnitt 6.4) måste inhalatorn förberedas före användning.

- Ta av munstyckets skyddslock och skaka inhalatorn väl.
- Håll inhalatorn så att den riktas bort från ansiktet och avge en puff fyra gånger.
- Inhalatorn ska alltid skakas omedelbart före användning.

Patienterna ska om möjligt stå eller sitta upprätta när de inhalerar från inhalatorn.

Steg som ska följas när inhalatorn används:

1. Ta av munstyckets skyddslock och kontrollera att inhalatorn är ren och fri från damm och smuts.
2. Inhalatorn ska skakas omedelbart innan varje puff frigörs, för att säkerställa att innehållet i inhalatorn är jämnt fördelat.
3. Andas ut så mycket som känns bra och så långsamt och djupt som möjligt.
4. Håll behållaren lodrätt med stommen uppåt och slut läpparna runt munstycket. Håll inhalatorn upprätt med tummen/tummarna på munstyckets undersida och pekfingret/pekfingrarna på inhalatorns ovasida. Bit inte i munstycket.
5. Andas samtidigt in långsamt och djupt genom munnen. När inandningen har påbörjats, trycks inhalatorns övre del ned så att en puff frigörs och man fortsätter att andas in lugnt och djupt (helst omkring 2–3 sekunder för barn och 4–5 sekunder för vuxna).
6. Håll andan och ta bort inhalatorn från munnen. Fortsätt att hålla andan så länge som det känns bra. Andas inte ut i inhalatorn.
7. Inför den andra inhalationen (puffen) håll inhalatorn lodrätt och upprepa steg 2 till 6.
8. Sätt tillbaka munstyckets skyddslock efter användning.

VIKTIGT: Utför inte steg 2 till 6 för snabbt.

Patienterna kan uppmanas att öva sin teknik framför en spegel. Om det syns en dimma efter inhalation, antingen från inhalatorn eller från sidan av munnen, ska proceduren upprepas från steg 2.

För patienter med svaga händer kan det vara lättare att hålla inhalatorn med båda händerna. Då placeras pekfingrarna ovanpå inhalatorns behållare och båda tummarna på inhalatorns botten.

Patienterna bör skölja munnen, gurgla sig med vatten eller borsta tänderna efter inhalation och spotta ut resterna för att minimera risken för oral candidiasis eller dysfoni.

Rengöring

Patienterna bör uppmanas att läsa bipacksedeln noggrant angående rengöringsinstruktioner.

Inhalatorn ska rengöras en gång i veckan.

- Ta av munstyckets skyddslock.
- Ta inte ut behållaren ur plasthysan.
- Torka av munstyckets och plasthysans insida och utsida med en ren, torr trasa eller servett.
- Sätt tillbaka munstyckets skyddslock på rätt håll.
- Lägg inte metallbehållaren i vatten.

Om patienterna behöver en AeroChamber Plus Flow-Vu andningsbehållare, så måste de uppmanas att läsa instruktionerna från tillverkaren för att säkerställa att de använder, rengör och underhåller inhalatorn på rätt sätt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandlingen av astma ska normalt följa ett stegvis avpassat program och patienternas behandlingsvar ska följas kliniskt och med lungfunktionstester.

Flutiform är inte avsett för behandling av akuta astmasymtom, för vilka en snabb och kortverkande bronkdilaterare krävs. Patienterna ska instrueras att alltid ha sitt anfallskuperande läkemedel tillgängligt för behandling av akuta astmaanfall.

Profylaktisk användning av Flutiform vid ansträngningsutlöst astma har inte studerats. För det ska en separat snabbverkande bronkdilaterare övervägas.

Patienterna skall påminnas om att ta deras Flutiform underhållsdos såsom det är förskrivet även om de är symptomfria.

Patienterna ska inte påbörja behandling med Flutiform under en exacerbation eller om de får signifikant eller akut försämrad astma.

Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan förekomma under behandling med Flutiform. Patienterna ska uppmanas att fortsätta behandlingen, men uppsöka läkare om astmasymtomen förblir okontrollerade eller förvärras efter påbörjad behandling med Flutiform.

Flutiform ska inte användas som förstahandsbehandling av astma.

Om ökad användning av kortverkande bronkdilaterare för lindring av astma krävs, om kortverkande bronkdilaterare blir mindre effektiva eller ineffektiva eller om astmasymtomen kvarstår, ska patienten undersökas av sin läkare så snart som möjligt, eftersom detta kan tyda på försämrad astmakontroll och behandlingen kan behöva ändras.

Plötslig och progressiv försämring av astmakontrollen är potentiellt livshotande och patienten ska genomgå akut medicinsk utvärdering. Behandling med ökad dos kortikosteroid ska övervägas. Patienten ska också bedömas medicinskt när ordinerad dos Flutiform inte ger tillräcklig astmakontroll. Behandling med ytterligare kortikosteroider ska övervägas.

När astmasymtomen är under kontroll ska en gradvis minskning av dosen av Flutiform övervägas. Det är viktigt med regelbunden uppföljning av patienterna när behandlingen trappas ned. Lägsta effektiva dosen av Flutiform ska användas (se avsnitt 4.2).

Behandling med Flutiform ska inte avbrytas abrupt hos patienter med astma på grund av risken för exacerbation. Behandlingen ska titreras ned under överinseende av förskrivare.

En exacerbation av de kliniska astmasymtomen kan bero på en akut bakteriell luftvägsinfektion och behandlingen kan kräva lämpliga antibiotika, ökad dos inhalerade kortikosteroider och en kort kur med orala kortikosteroider. En snabbverkande inhalerad bronkdilaterare ska användas som anfallskuperande läkemedel. Liksom med alla inhalerade läkemedel som innehåller kortikosteroider ska Flutiform ges med försiktighet till patienter med lungtuberkulos, vilande tuberkulos eller patienter med svamp- eller virusinfektioner eller andra infektioner i luftvägarna. Alla sådana infektioner måste alltid behandlas på lämpligt sätt om Flutiform används.

Flutiform ska användas med försiktighet till patienter med tyreotoxikos, feokromocytom, diabetes mellitus, okorrigerad hypokalemi eller patienter som är predisponerade för låga serumnivåer av kalium, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulär aortstenos, svår hypertoni, aneurysm eller andra svåra kardiovaskulära sjukdomar, såsom ischemisk hjärtsjukdom, hjärtarytmier eller svår hjärtsvikt.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid höga doser av β_2 -agonister. Samtidig behandling med β_2 -agonister och läkemedel som kan inducera hypokalemi eller potentiella hypokalemiska effekter, t.ex. xantinderivat, steroider och diuretika kan potentiella hypokalemiska effekter av β_2 -agonisten. Särskild försiktighet rekommenderas vid instabil astma med varierande användning av anfallskuperande bronkdilaterande läkemedel, vid akut svår astma, eftersom den därmed förknippade risken kan förstärkas av hypoxi, och vid andra tillstånd där sannolikheten för hypokalemiska biverkningar är ökad. Det rekommenderas att serumnivåerna av kalium kontrolleras under dessa förhållanden.

Försiktighet måste iakttas vid behandling av patienter med existerande förlängning av QTc-intervallet. Formoterol kan i sig inducera förlängning av QTc-intervallet.

Liksom med alla β_2 -agonister ska ytterligare blodsockerkontroller övervägas hos patienter med diabetes.

Försiktighet ska iakttas vid överföring av patienter till behandling med Flutiform, i synnerhet om det finns anledning att anta att binjurefunktionen är försämrade av tidigare systemisk steroidbehandling.

Liksom med annan inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm uppstå med omedelbart ökad väsande andning och andfäddhet efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på en snabbverkande inhalerad bronkdilaterare och ska behandlas direkt. Behandlingen med Flutiform ska avbrytas omedelbart, patienten bedömas och alternativ behandling ges vid behov.

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Systemeffekter kan förekomma med alla inhalerade kortikosteroider, särskilt vid höga doser som förskrivs under långa perioder. Det är mycket mindre sannolikt att dessa effekter uppstår än med orala kortikosteroider. Möjliga systemiska effekter omfattar Cushings syndrom, Cushingoida drag, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt, glaukom och, mer sällan, en rad psykologiska eller beteendemässiga effekter omfattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest, depression eller aggression (särskilt hos barn). Det är därför viktigt att patienten undersöks regelbundet och att dosen inhalerad kortikosteroid minskas till den lägsta dos vid vilken effektiv astmakontroll upprätthålls.

Långvarig behandling av patienter med höga doser inhalerade kortikosteroider kan leda till binjuresuppression och akut binjurekris. Barn och ungdomar < 16 år som tar höga doser av flutikasonpropionat (vanligen $\geq 1\ 000$ mikrogram/dag) kan löpa särskilt hög risk. Mycket sällsynta fall av binjuresuppression och akut binjurekris har också beskrivits vid doser av flutikasonpropionat på mellan 500 och mindre än 1 000 mikrogram. Situationer som skulle kunna utlösa akut binjurekris omfattar trauma, kirurgi, infektion eller en snabb minskning av dosen. Symtomen är vanligtvis vaga och kan omfatta anorexi, buksmärta, viktminskning, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, hypotoni, nedsatt medvetandegrad, hypoglykemi och krampanfall. Tillägg av systemisk kortikosteroidbehandling ska övervägas under perioder med stress eller vid elektiv kirurgi.

Behandling med inhalerat flutikasonpropionat bör normalt minimera behovet av orala steroider, men hos patienter som överförs från orala steroider kan det fortfarande finnas risk för försämrade binjurereserv under avsevärd tid. Patienter som tidigare krävt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer kan också vara i riskzonen. Risken för kvarvarande effekt av nedsatt binjurefunktion ska alltid beaktas i kritiska och elektiva situationer som antas orsaka stress, och lämplig kortikosteroidbehandling måste övervägas. Den försämrade binjurefunktionens omfattning kan kräva specialistråd före elektiva ingrepp. I situationer med möjlig nedsatt binjurefunktion ska funktionen hos hypotalamus-hypofys-binjurebarksaxeln (HPA-axeln) regelbundet kontrolleras.

Det finns en ökad risk för systemiska biverkningar när flutikasonpropionat kombineras med potenta CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.5).

Patienten ska uppmärksammas på att denna inhalator med fast doskombination är en profylaktisk behandling och måste som sådan användas regelbundet, även vid symtomfrihet, för att uppnå optimal nytta.

Användning av en andningsbehållare kan leda till en möjlig ökning av lungdeposition och en potentiell ökning av systemisk absorption och systemiska biverkningar.

Eftersom de fraktioner av flutikason och formoterol som når systemiska cirkulationen huvudsakligen elimineras via levermetabolism, kan ökad exponering förväntas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Patienterna ska informeras om att Flutiform innehåller 2 mg alkohol (etanol) per dos (2 inhalationer). Mängden i en dos av detta läkemedel motsvarar mindre än 1 ml öl eller 1 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Pediatrisk population

Det rekommenderas att längden hos barn som får långvarig behandling med inhalerade kortikosteroider regelbundet kontrolleras. Om tillväxten avtar, ska behandlingen ses över med målet att minska dosen inhalerad kortikosteroid, om möjligt till den lägsta dos vid vilken effektiv astmakontroll upprätthålls. Dessutom ska remittering av patienten till en pediatrisk lungspecialist övervägas.

Möjliga systemiska effekter som rapporterats för de enskilda komponenterna i Flutiform inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression och hämrad längdtillväxt hos barn och ungdomar. Barn kan också uppleva ångest, sömnstörningar och beteendeförändringar, inklusive hyperaktivitet och irritabilitet (se avsnitt 4.8).

Begränsade data finns tillgängliga när det gäller användning av Flutiform hos barn under 5 års ålder. Flutiform rekommenderas INTE för användning till barn under 5 års ålder.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med Flutiform.

Flutiform innehåller natriumkromoglikat i nivåer som inte är farmakologiskt relevanta. Patienterna ska inte avbryta behandling med läkemedel som innehåller kromoglikat.

Flutikasonpropionat, en individuell komponent i Flutiform, är substrat för CYP 3A4. Samtidig administrering av CYP 3A4-hämmare (t.ex. ritonavir, atazanavir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, nelfinavir, sakvinavir, ketokonazol, telitromycin, kobicistat) kan förväntas att öka risken för systemiska biverkningar. Samtidig administrering av sådana läkemedel ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska glukokortikoidbiverkningar för vilka patienterna bör monitoreras.

EKG-förändringar och/eller hypokalemi som kan uppstå vid administrering av icke-kaliumsparande diuretika (såsom loop- eller tiaziddiuretika) kan akut förvärras av β -agonister, i synnerhet om den rekommenderade dosen av β -agonist överskrids. Även om den kliniska signifikansen för dessa effekter inte är känd, rekommenderas försiktighet vid samtidig administrering av en β -agonist och icke-kaliumsparande diuretika. Xantinderivat och glukokortikosteroider kan öka en eventuell hypokalemisk effekt av β -agonisterna.

Dessutom kan levodopa, levotyroxin, oxytocin och alkohol försämra den kardiella toleransen för β_2 -sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoxidashämmare, inklusive substanser med liknande effekter såsom furazolidon och prokarbazin, kan utlösa hypertensiva reaktioner.

Det finns en ökad risk för arytmier hos patienter som samtidigt får anestesi med halogenerade kolväten.

Samtidig användning av andra β -adrenerga läkemedel kan ha en potentiell additiv effekt.

Hypokalemi kan öka risken för arytmier hos patienter som behandlas med digitalisglykosider.

Formoterolfumarat, liksom andra β_2 -agonister, bör administreras med försiktighet till patienter som behandlas med tricykliska antidepressiva medel eller monoaminoxidashämmare, och under de närmaste två veckorna efter avslutad behandling, eller andra läkemedel som man vet förlänger QTc-intervallet, såsom antipsykotika (däribland fentiaziner), kinidin, disopyramid, prokainamid och antihistaminer. Läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet kan öka risken för ventrikulära arytmier (se avsnitt 4.4).

Om ytterligare adrenerga läkemedel ska ges via någon administreringsväg ska de användas med försiktighet, eftersom de farmakologiskt förutsägbara sympatiska effekterna av formoterol kan potentieras.

Adrenerga betareceptorantagonister (β -blockare) och formoterolfumarat kan hämma effekten av varandra när de administreras samtidigt. Betablockare kan också framkalla svår bronkospasm hos astmapatienter. Därför bör patienter med astma normalt inte behandlas med β -blockare och detta inkluderar β -blockare som används som ögondroppar för behandling av glaukom. Under vissa förhållanden, t.ex. profylax efter myokardinfarkt, kanske det dock inte finns några godtagbara alternativ till användning av β -blockare hos patienter med astma. I denna situation kan hjärtselektiva β -blockare övervägas, även om de bör ges med försiktighet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad data från användningen av flutikasonpropionat eller formoterolfumarat, administrerat var för sig eller tillsammans från separata inhalatorer, eller från användningen av den fasta dos kombinationen Flutiform hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Administrering av Flutiform rekommenderas inte under graviditet och ska endast övervägas om den förväntade nyttan för modern är större än en eventuell risk för fostret. Om så är fallet ska lägsta effektiva dos som behövs för att upprätthålla adekvat astmakontroll användas.

På grund av risken för β -agonistinterferens med uteruskontraktioner ska användning av Flutiform för behandling av astma under förlossning begränsas till patienter där nyttan uppväger riskerna.

Amning

Det är okänt om flutikasonpropionat eller formoterolfumarat utsöndras i bröstmjolk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste därför fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Flutiform efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data på effekter på fertilitet efter administrering av Flutiform. I djurstudier har inga effekter på fertilitet observerats efter administrering av de individuella aktiva substanserna vid kliniskt relevanta doser (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Flutiform har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar som har förknippats med Flutiform under klinisk utveckling anges i tabellen nedan efter organsystem. Följande frekvenskategorier ligger till grund för klassificeringen av biverkningarna: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och inte kända (kan inte beräknas från tillgänglig data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Oral candidiasis Orala svampinfektioner Sinuit	Sällsynta
Metabolism och nutrition	Hyperglykemi	Sällsynta
Psykiska störningar	Sömnstörningar (t.ex. sömnlöshet)	Mindre vanliga
	Onormala drömmar Agitation	Sällsynta
	Psykomotorisk hyperaktivitet, ångest, depression, aggression, beteendeförändringar (främst hos barn)	Inte känt
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Tremor Yrsel	Mindre vanliga
	Dysgeusi	Sällsynta
Ögon	Dimsyn	Inte känt
Öron och balansorgan	Vertigo	Sällsynta
Hjärtat	Palpitationer Ventrikulär extrasystole	Mindre vanliga
	Angina pectoris Takykardi	Sällsynta
Blodkärl	Hypertoni	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Exacerbation av astma Dysfoni Halsirritation	Mindre vanliga
	Dyspné Hosta	Sällsynta
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Mindre vanliga
	Diarré Dyspepsi	Sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Mindre vanliga
	Klåda	Sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem Asteni	Sällsynta

Liksom med annan inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm uppstå med omedelbart ökad väsande andning och andfäddhet efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på en snabbverkande inhalerad bronkdilaterare och ska behandlas direkt. Behandlingen med Flutiform ska avbrytas omedelbart, patienten bedömas och alternativ behandling ges vid behov.

Eftersom Flutiform innehåller både flutikasonpropionat och formoterolfumarat kan samma mönster av biverkningar som rapporterats för dessa substanser förekomma. Följande biverkningar är förknippade med flutikasonpropionat och formoterolfumarat, men har inte observerats under den kliniska utvecklingen av Flutiform:

Flutikasonpropionat: överkänslighetsreaktioner omfattande urtikaria, klåda, angioödem (främst i ansikte och orofarynx), anafylaktiska reaktioner. Systemiska effekter av inhalede kortikosteroider kan förekomma, särskilt vid höga doser som förskrivs under längre perioder. Dessa kan omfatta Cushings syndrom, Cushingoida drag, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt och glaukom, kontusion, hudatrofi och mottaglighet för infektioner. Förmågan att anpassa sig till stress kan vara nedsatt. Det är dock mycket mindre troligt att de beskrivna systemiska effekterna uppstår med inhalede kortikosteroider än med orala kortikosteroider. Långvarig behandling med höga doser inhalede kortikosteroider kan leda till kliniskt signifikant binjuresuppression och akut binjurekris. Ytterligare behandling med systemiska kortikosteroider kan behövas under perioder med stress (trauma, kirurgi, infektion).

Formoterolfumarat: överkänslighetsreaktioner (inklusive hypotoni, urtikaria, angioneurotiskt ödem, klåda, exantem), förlängt QTc-intervall, hypokalemi, illamående, myalgi, förhöjda nivåer av laktat i blodet. Behandling med β_2 -agonister som formoterol kan resultera i ökade blodnivåer av insulin, fria fettsyror, glycerol och ketonkroppar.

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som använt inhalerat natriumkromoglikat som aktivt innehållsämne. Medan Flutiform endast innehåller en låg koncentration av natriumkromoglikat som hjälpämne, är det inte känt om överkänslighetsreaktionerna är dosberoende.

Om det mot förmodan skulle uppstå en överkänslighetsreaktion mot Flutiform, ska behandling initieras i enlighet med standardbehandling för andra överkänslighetsreaktioner, vilket kan omfatta användning av antihistaminer och annan behandling som krävs. Flutiform kan behöva avslutas direkt och en alternativ astmaterapi kan behöva initieras om nödvändigt.

Dysfoni och candidiasis kan lindras genom att gurgla eller skölja munnen med vatten eller borsta tänderna efter att produkten har använts. Symtomatisk candidiasis kan behandlas med topiskt antimykotikum samtidigt som behandlingen med Flutiform fortsätter.

Pediatrisk population

Möjliga systemiska effekter som rapporterats för de enskilda komponenterna i Flutiform inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression och hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar. Barn kan också uppleva ångest, sömnstörningar och beteendeförändringar, inklusive hyperaktivitet och irritabilitet. Studier utförda med Flutiform visade liknande säkerhets- och toleransprofil jämfört med flutikason som monoterapi hos barn i åldern 5–12 år och flutikason/salmeterol hos barn i åldern 4–12 år. Långvarig behandling med Flutiform under 24 veckor hos 208 barn visade ingen indikation på hämmad längdtillväxt eller binjuresuppression. En annan farmakodynamisk studie utförd på barn i åldern 5–12 år visade liknande effekt på längdtillväxt av underbenet mätt med knemometri efter behandling med Flutiform jämfört med flutikason som monoterapi under 2 veckor.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga tillgängliga data på överdosering av Flutiform från kliniska prövningar, men data på överdosering av de båda enskilda läkemedlen ges nedan:

Formoterolfumarat:

En överdos av formoterol skulle sannolikt leda till en förstärkning av de effekter som är typiska för β_2 -agonister; i så fall kan följande biverkningar förekomma: angina, hypertoni eller hypotoni, hjärtklappning, takykardi, arytmier, förlängt QTc-intervall, huvudvärk, tremor, nervositet, muskelkramper, muntorrhet, sömnlöshet, trötthet, sjukdomskänsla, krampanfall, metabolisk acidosis, hypokalemi, hyperglykemi, illamående och kräkningar.

Behandling av överdosering av formoterol består av utsättande av läkemedlet tillsammans med insättande av lämplig symtomatisk och/eller stödjande behandling. Omdömesgill användning av hjärtsелеktiva β -receptorblockare kan övervägas, med tanke på att sådana läkemedel kan inducera bronkospasm. Det finns inte tillräckliga bevis för att avgöra om dialys är till nytta vid överdosering av formoterol. Övervakning av hjärtfunktionen rekommenderas.

Om behandling med Flutiform måste avbrytas på grund av överdosering av läkemedlets β -agonistkomponent, bör ersättning med lämplig steroidbehandling övervägas. Kaliumnivåerna i serum bör övervakas, eftersom hypokalemi kan uppstå. Kaliumersättning bör övervägas.

Flutikasonpropionat:

Akut överdosering av flutikasonpropionat utgör vanligtvis inte något kliniskt problem. Den enda negativa effekten efter inhalation av en stor mängd av läkemedlet under en kort period är hämning av hypotalamus-hypofys-binjurebarksaxelns (HPA-axelns) funktion. HPA-axelns funktion återställs vanligen inom några dagar, vilket kan bekräftas med plasmakortisolmätningar. Behandling med den inhälerade kortikosteroiden bör fortsätta med den rekommenderade dosen för astmakontroll.

Det finns rapporter om sällsynta fall av akut binjurekris. Barn och ungdomar < 16 år som tar höga doser av flutikasonpropionat (vanligen $\geq 1\ 000$ mikrogram/dag) kan löpa särskilt stor risk. Symtomen kan vara vaga (anorexi, buksmärta, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar och hypotoni). Typiska symtom på binjurekris är nedsatt medvetandegrad, hypoglykemi och/eller krampanfall.

Efter kronisk användning av mycket höga doser kan en viss grad av binjurebarksatrofi och hämning av HPA-axeln förekomma. Det kan vara nödvändigt att övervaka binjurefunktionen. Möjliga systemiska effekter omfattar Cushings syndrom, Cushingoida drag, binjuresuppression, hämrad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt och glaukom (se avsnitt 4.4).

Behandling av kronisk överdosering av orala eller systemiska kortikosteroider kan krävas i situationer med stress. Alla patienter som bedöms ha fått kronisk överdosering bör behandlas som om de var steroidberoende med en lämplig underhållsdos av en systemisk kortikosteroid. När tillståndet stabiliserats bör behandling fortsätta med en inhälerad kortikosteroid i rekommenderad dos för symtomkontroll.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika i kombination med kortikosteroider eller övriga medel, exkl. antikolinergika.

ATC-kod: R03AK11

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Flutiform innehåller både flutikasonpropionat och formoterolfumarat. Verkningsmekanismen för de individuella komponenterna beskrivs nedan. Dessa läkemedel representerar två läkemedelsklasser (en syntetisk kortikosteroid och en selektiv, långverkande adrenerg β_2 -receptoragonist) och liksom med andra kombinationer av inhalerade kortikosteroider och långverkande adrenerga β_2 -agonister ses additiva effekter i form av en minskning av astmaexacerbationer.

Flutikasonpropionat

Flutikasonpropionat är en syntetisk, trifluorinerad glukokortikoid med potent antiinflammatorisk aktivitet i lungorna när det ges genom inhalation. Flutikasonpropionat minskar symtomen och astmaexacerbationerna med mindre biverkningar än när kortikosteroider ges systemiskt.

Formoterolfumarat

Formoterolfumarat är en långverkande, selektiv adrenerg β_2 -receptoragonist. Inhalerat formoterolfumarat verkar lokalt i lungorna som en bronkdilaterare. Den bronkdilaterande effekten har snabbt tillslag, inom 1–3 minuter, och effektens varaktighet är minst 12 timmar efter en engångsdos.

Flutiform

I 12 veckors studier på vuxna och ungdomar har tillägg av formoterol till flutikasonpropionat förbättrat astmasymtomen och lungfunktionen, samt reducerat antalet exacerbationer. Den terapeutiska effekten av Flutiform var bättre än med flutikasonpropionat ensamt. Det finns inga långtidsdata som jämför Flutiform med fluticasone propionate.

I en 8 veckors studie visades att effekten på lungfunktion med Flutiform var minst lika stor som med kombinationen av flutikasonpropionat och formoterolfumarat när de gavs med separata inhalatorer. Långtidsdata som jämför Flutiform med flutikasonpropionat och formoterolfumarat finns inte tillgängligt. Det fanns inga tecken på minskning av de terapeutiska effekterna av Flutiform i prövningar i upp till 12 månader på vuxna och ungdomar.

Dos-responstendenserna för Flutiform var tydliga för de symtombaserade resultatmåten, där de stegvis ökande fördelarna med hög jämfört med låg dos av Flutiform var mest sannolika hos patienter med svårare astma.

Pediatrik population

I en 12 veckors dubbelblind studie randomiserades 512 barn i åldern 5-11 år till Flutiform (2 inhalationer på 50/5 mikrogram två gånger dagligen), flutikason/salmeterol eller flutikason som monoterapi. Flutiform (2 inhalationer på 50/5 mikrogram två gånger dagligen) var överlägsen flutikason som monoterapi och icke-underlägsen (non-inferior) flutikason/salmeterol med avseende på förändring från baslinjen i FEV₁ före dosering till FEV₁ efter dosering över 12 veckor och 4 timmars FEV₁ AUC vid vecka 12. Flutiform (2 inhalationer på 50/5 mikrogram två gånger dagligen) var inte överlägsen flutikason som monoterapi med avseende på förändring från baslinjen i FEV₁ före dosering över 12 veckors behandling, men var icke-underlägsen (non-inferior) flutikason/salmeterol avseende denna endpoint.

I en andra 12-veckors pediatrik studie omfattande en 6-månaders förlängningsfas behandlades 210 barn i åldern 4-12 år med en underhållsdos av Flutiform (2 inhalationer på 50/5 mikrogram två gånger dagligen) eller med flutikason/salmeterol. Flutiform (2 inhalationer på 50/5 mikrogram två gånger dagligen) var icke-underlägsen (non-inferior) flutikason/salmeterol. 205 patienter fullföljde den 6 månader långa förlängningsfasen under vilken de behandlades med Flutiform (2 inhalationer på 50/5 mikrogram två gånger dagligen). Flutiform visade sig vara säker och väl tolererad.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Flutikasonpropionat:

Absorption

Efter inhalation sker systemisk absorption av flutikasonpropionat huvudsakligen via lungorna och har visat sig vara linjärt relaterad till dosen i dosområdet 500 till 2 000 mikrogram. Absorptionen är initialt snabb och därefter utdragen.

Publicerade studier som använt oral dosering av märkt och omärkt läkemedel har visat att den absoluta orala systemiska biotillgängligheten av flutikasonpropionat är försumbar (< 1 %) på grund av en kombination av ofullständig absorption från mag-tarmkanalen och omfattande första-passagemetabolism.

Distribution

Efter intravenös administrering sker en omfattande distribution av flutikasonpropionat i kroppen. Den initiala distributionsfasen för flutikasonpropionat är snabb och jämn med dess höga fettlöslighet och vävnadsbindning. Den genomsnittliga distributionsvolymen är 4,2 liter/kg. Den procentuella andelen flutikasonpropionat som binds till humana plasmaproteiner är i genomsnitt 91 %. Flutikasonpropionat binds svagt och reversibelt till erythrocyter och binds inte i någon signifikant utsträckning till humant transkortin.

Metabolism

Flutikasonpropionats totala clearance är hög (i genomsnitt 1 093 ml/min), där njurclearance utgör mindre än 0,02 % av total clearance. Den mycket höga clearancehastigheten indikerar omfattande leverclearance. Den enda cirkulerande metaboliten som detekterats hos människa är 17 β -karboxylsyra-derivatet av flutikasonpropionat som bildas via den isoforma subfamiljen cytokrom P450 3A4 (CYP 3A4). Denna metabolit har lägre affinitet (ungefär 1/2 000) än modersubstansen för glukokortikoidreceptorn för humant lungcytosol *in vitro*. Andra metaboliter som detekterats *in vitro* med hjälp av odlade humana hepatoceller har inte detekterats hos människa.

Eliminering

87–100 % av en oral dos utsöndras i feces, upp till 75 % som modersubstans. Det finns också en icke-aktiv huvudmetabolit.

Efter intravenös dosering visar flutikasonpropionat polyexponentiell kinetik och har en terminal elimineringshalveringstid på ungefär 7,8 timmar. Mindre än 5 % av den radioaktivt märkta dosen utsöndras i urin som metaboliter och återstoden utsöndras i feces som modersubstans och metaboliter.

Formoterolfumarat:

Farmakokinetiska data på formoterol i plasma samlades in hos friska frivilliga försökspersoner efter inhalation av doser som låg över det rekommenderade dosområdet och hos KOL-patienter efter inhalation av terapeutiska doser.

Absorption

Efter att friska frivilliga försökspersoner hade inhalerat en engångsdos på 120 mikrogram formoterolfumarat, absorberades formoterol snabbt till plasma och uppnådde en maximal koncentration på 91,6 pg/ml inom 5 minuter efter inhalation. Hos KOL-patienter som behandlades i 12 veckor med formoterolfumarat 12 eller 24 mikrogram två gånger dagligen varierade plasmakoncentrationerna av formoterol mellan 4,0 och 8,9 pg/ml respektive 8,0 och 17,3 pg/ml vid 10 minuter, 2 timmar och 6 timmar efter inhalation.

Studier som undersökte den kumulativa urinutsöndringen av formoterol och/eller dess (R,R)- och (S,S)-enantiomerer efter inhalation av torrt pulver (12–96 mikrogram) eller aerosolformuleringar (12–96 mikrogram), visade att absorptionen ökade linjärt med dosen.

Efter 12 veckors administrering av 12 mikrogram eller 24 mikrogram formoterolpulver två gånger dagligen ökade urinutsöndringen av oförändrat formoterol med 63–73 % hos vuxna patienter med astma, med 19–38 % hos vuxna patienter med KOL och med 18–84 % hos barn, vilket tyder på en blygsam och självbegränsande ackumulering av formoterol i plasma efter upprepad dosering.

Distribution

Formoterols plasmaproteinbinding är 61–64 % (34 % binds huvudsakligen till albumin).

Det sker ingen mättnad av bindingsställena i de koncentrationsområden som uppnås med terapeutiska doser.

De koncentrationer av formoterol som användes för att fastställa proteinbindningen var högre än de doser som uppnås i plasma efter inhalation av en engångsdos på 120 mikrogram.

Metabolism

Formoterol elimineras huvudsakligen genom metabolism, där direkt glukuronidering är den huvudsakliga biotransformationsvägen och O-demetylering följt av ytterligare glukuronidering är en annan metaboliseringsväg. Mindre metaboliseringsvägar är sulfatkonjugering av formoterol och deformylering följt av sulfatkonjugering. Många olika isozymer katalyserar glukuronideringen (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 och 2B15) och O-demetyleringen (CYP 2D6, 2C19, 2C9 och 2A6) av formoterol, och följaktligen är risken för metabolisk läkemedelsinteraktion låg. Formoterol hämmade inte cytokrom P450-isozymer vid terapeutiskt relevanta koncentrationer. Formoterols kinetik är likartad efter engångsdos och upprepad administrering, vilket indikerar att det inte sker någon autoinduktion eller hämning av metabolismen.

Eliminering

Hos astma- och KOL-patienter som behandlades i 12 veckor med 12 eller 24 mikrogram formoterolfumarat två gånger dagligen, återfanns ungefär 10 % respektive 7 % av dosen i urinen som oförändrat formoterol. Hos astmatiska barn återfanns ungefär 6 % av dosen i urinen som oförändrat formoterol efter upprepad dosering av 12 och 24 mikrogram. (R,R)- och (S,S)-enantiomererna utgjorde 40 % respektive 60 % av utbytet av oförändrat formoterol efter engångsdoser (12 till 120 mikrogram) i urin hos friska frivilliga försökspersoner och efter engångsdoser och upprepade doser hos astmapatienter.

Efter en engångsdos av ³H-formoterol återfanns 59–62 % av dosen i urin och 32–34 % i feces. Renal clearance av formoterol är 150 ml/min.

Efter inhalation indikerar formoterols kinetik i plasma och urinutsöndringsdata hos friska frivilliga försökspersoner en bifasisk eliminering med en terminal elimineringshalveringstid för (R,R)- och (S,S)-enantiomererna på 13,9 respektive 12,3 timmar. Maximal utsöndring uppträder snabbt, inom 1,5 timmar.

Ungefär 6,4–8 % av dosen återfinns i urin som oförändrat formoterol, där (R,R)- och (S,S)-enantiomererna bidrar med 40 % respektive 60 %.

Flutiform (kombination av flutikasonpropionat/formoterolfumarat)

Ett antal studier har undersökt karakteristika hos farmakokinetiken för flutikasonpropionat och formoterolfumarat från Flutiform jämfört med de individuella komponenterna när de gavs tillsammans och var för sig.

Det är stor variation både inom och mellan de farmakokinetiska studierna, men generellt sett finns det en tendens till att den systemiska exponeringen av flutikason och formoterol är mindre med denna fasta kombination av flutikasonpropionat och formoterolfumarat än när de individuella komponenterna ges tillsammans.

Farmakokinetisk ekvivalens mellan Flutiform och de enskilda produkterna har inte visats. Långtidsdata som jämför Flutiform med flutikasonpropionat och formoterolfumarat finns inte tillgängligt (se avsnitt 5.1).

Absorption

Flutiform – flutikasonpropionat

Efter inhalation av en engångsdos av flutikasonpropionat på 250 mikrogram från 2 puffar av Flutiform 125 mikrogram/5 mikrogram hos friska frivilliga försökspersoner absorberades flutikasonpropionat snabbt till plasma och uppnådde en genomsnittlig maximal plasmakoncentration av flutikason på

32,8 pg/ml inom 45 minuter efter inhalation. Hos astmapatienter som fick engångsdoser av flutikasonpropionat från Flutiform uppnåddes genomsnittliga maximala plasmakoncentration på 15,4 pg/ml och 27,4 pg/ml inom 20 minuter och 30 minuter för doser på 100 mikrogram/10 mikrogram (2 puffar av Flutiform 50 mikrogram/5 mikrogram) respektive 250 mikrogram/10 mikrogram (2 puffar av Flutiform 125 mikrogram/5 mikrogram).

I flerdosstudier på friska frivilliga försökspersoner resulterade doser av Flutiform på 100 mikrogram/10 mikrogram, 250 mikrogram/10 mikrogram och 500 mikrogram/20 mikrogram i genomsnittliga maximala plasmakoncentrationer av flutikason på 21,4, 25,9 till 34,2 respektive 178 pg/ml. Data för doserna 100 mikrogram/10 mikrogram och 250 mikrogram/10 mikrogram togs fram med hjälp av en inhalator utan andningsbehållare och data för dosen 500 mikrogram/20 mikrogram togs fram med hjälp av en inhalator med andningsbehållare. Användning av en AeroChamber Plus andningsbehållare ökar den genomsnittliga systemiska (som motsvarar lungabsorptionen) biotillgängligheten av flutikason med 35 % hos friska frivilliga försökspersoner jämfört med administrering av Flutiform via en dosreglerad MDI-inhalator enbart.

Flutiform – formoterolfumarat

Efter en engångsdos av Flutiform hos friska frivilliga försökspersoner resulterade en dos på 20 mikrogram formoterolfumarat från 2 puffar av Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram i en genomsnittlig maximal plasmakoncentration av formoterol på 9,92 pg/ml inom 6 minuter efter inhalation. Efter upprepade doser resulterade 20 mikrogram formoterolfumarat från 2 puffar av Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram i en genomsnittlig maximal plasmakoncentration av formoterol på 34,4 pg/ml.

Användning av en AeroChamber Plus andningsbehållare minskar den genomsnittliga systemiska biotillgängligheten av formoterol med 25 % hos friska frivilliga försökspersoner jämfört med administrering av Flutiform via en dosreglerad inhalator enbart. Detta beror troligtvis på en minskad absorption från mag-tarmkanalen när andningsbehållaren används, vilket uppväger den förväntade motsvarande ökningen i lungabsorption.

Distribution

Det finns för närvarande ingen specifik information om plasmaproteinbindning av flutikasonpropionat eller formoterolfumarat från Flutiform.

Metabolism

Det finns för närvarande inga specifika data om metabolism av flutikasonpropionat eller formoterolfumarat vid inhalation av Flutiform.

Eliminering

Flutikasonpropionat

Efter inhalation av flutikasonpropionat från 2 puffar av Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram har flutikasonpropionat en terminal elimineringshalveringstid på ungefär 14,2 timmar.

Formoterolfumarat

Efter inhalation av formoterolfumarat från 2 puffar av Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram har formoterolfumarat en terminal elimineringshalveringstid på ungefär 6,5 timmar. Mindre än 2 % av en engångsdos av formoterolfumarat från Flutiform utsöndras i urin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den toxicitet som observerats i djurstudier med formoterolfumarat och flutikasonpropionat, givet i kombination eller separat, bestod främst av effekter associerade med förstärkt farmakologisk aktivitet. Effekter på det kardiovaskulära systemet är relaterade till administrering av formoterol och omfattade hyperemi, takykardi, arytmier och myokardlesioner. Varken ökad toxicitet eller förekomst av oväntade fynd observerades vid administrering av kombinationen.

Reproduktionsstudier på råttor och kanin med Flutiform bekräftade de kända embryofetala effekterna av de två individuella komponenterna såsom hämrad fostertillväxt, ofullständig ossifikation, fosterdödlighet, gomsplatt, ödem och skelettförändringar. Dessa effekter observerades vid lägre exponering än väntat vid användning av den högsta rekommenderade kliniska dosen. Något minskad fertilitet hos hanråttor observerades vid mycket hög systemisk exponering för formoterol.

Varken formoterolfumarat eller flutikasonpropionat visade sig vara genotoxiska i standardtester *in vitro* och *in vivo* när de testades var för sig. Inga karcinogenicitetsstudier har genomförts med den kombinationen. Ingen karcinogen potential har identifierats för flutikasonpropionat. En liten ökning av incidensen av benigna tumörer observerades i mus och råttornas könsorgan, efter administrering av formoterol. Denna effekt ses som en klasseffekt hos gnagare efter lång exponering för höga doser av β_2 -agonister och tyder inte på någon potentiell risk för karcinogenicitet hos människa.

Gängse studier med HFA 227 avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumkromoglikat
Etanol, vattenfri
Apafluran HFA 227

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet vid användning: 3 månader efter öppnandet av foliepåsen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas. Patienten måste uppmanas att låta inhalatorn uppnå rumstemperatur under 30 minuter om inhalatorn utsatts för frost och därefter förbereda inhalatorn på nytt (se avsnitt 4.2).

Behållaren innehåller en komprimerad vätska. Får ej utsättas för temperaturer högre än 50 °C. Får ej punkteras, brytas sönder eller brännas, inte ens när den till synes är tom.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

120 puffar per inhalator

Drivenheten är vit med ett grått integrerat räkneverk och ett ljusgrått skyddslock för munstycket. Suspensionen finns i en tryckbehållare av aluminium försedd med en standarddoseringsventil. Denna behållare sätts in i en drivenhet ("tryck-och-andas in") med ett skyddslock för munstycket (båda av polypropen) och ett integrerat räkneverk som anger hur många puffar som finns kvar. Varje behållare levererar 120 puffar. Den hopsatta dosreglerade inhalatorn ligger i en påse av aluminiumfolie och är förpackad i en pappkartong.

Förpackningsstorlekar:

1 inhalator (120 puffar)

3 x 1 inhalator (120 puffar)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

För detaljerade instruktioner om användningen av läkemedlet, se avsnitt 4.2.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mundipharma Oy
Råtorpsvägen 41 B
01640 Vanda
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mikrog/5 mikrog/dos: 28588
125 mikrog/5 mikrog/dos: 28589
250 mikrog/10 mikrog/dos: 28590

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

8.11.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.01.2022