

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Flutiform 50 mikrogramov/5 mikrogramov

Flutiform 125 mikrogramov/5 mikrogramov

Flutiform 250 mikrogramov/10 mikrogramov

inhalačná suspenzia v tlakovom obale

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá dodaná dávka (ktorá opúšťa náustok) obsahuje:

- 50 mikrogramov flutikazón-propionátu a 5 mikrogramov dihydrátu formoterólium-fumarátu. Zodpovedá to dodanej dávke (dávka, ktorá opúšťa náustok) približne 46 mikrogramov flutikazón-propionátu /4,5 mikrogramov dihydrátu formoterólium-fumarátu.
- 125 mikrogramov flutikazón-propionátu a 5 mikrogramov dihydrátu formoterólium-fumarátu. Zodpovedá to dodanej dávke (dávka, ktorá opúšťa náustok) približne 115 mikrogramov flutikazón-propionátu /4,5 mikrogramov dihydrátu formoterólium-fumarátu.
- 250 mikrogramov flutikazón-propionátu a 10 mikrogramov dihydrátu formoterólium-fumarátu. Zodpovedá to dodanej dávke (dávka, ktorá opúšťa náustok) približne 230 mikrogramov flutikazón-propionátu / 9,0 mikrogramov dihydrátu formoterólium-fumarátu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá dávka (vstrek) obsahuje 1 mg etanolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačná suspenzia v tlakovom obale

Tlakový obal obsahuje bielu až skoro bielu tekutú suspenziu. Tlakový obal je vložený do bieleho dávkovača s integrovaným šedým indikátorom dávok a svetlo šedým náustkom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Fixná inhalačná kombinácia flutikazón-propionátu a dihydrát formoterólium-fumarátu (Flutiform) je indikovaná na pravidelnú liečbu astmy, keď je vhodné použitie kombinovaného lieku (inhalačný kortikosteroid a dlhodobo účinkujúci β_2 agonista):

- pre pacientov, ktorých stav nie je dostatočne kontrolovaný inhalačnými kortikosteroidmi a inhalačným krátko pôsobiacim β_2 agonistom podávaným podľa potreby.
- alebo
- pre pacientov, ktorých stav je primerane kontrolovaný inhalačnými kortikosteroidmi a dlhodobo pôsobiacim β_2 agonistom.

Flutiform 50 mikrogramov/5 mikrogramov v jednej dodanej dávke je indikovaný len dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku 5 rokov a starším.

Flutiform 125 mikrogramov/5 mikrogramov v jednej dodanej dávke je indikovaný len pre dospelých a dospievajúcich starších ako 12 rokov.

Flutiform 250 mikrogramov/10 mikrogramov v jednej dodanej dávke je indikovaný len pre dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pacientov je potrebné naučiť používať inhalátor a lekár má pravidelne kontrolovať stav ich astmy, aby sila Flutiformu, ktorú používajú bola vždy optimálna a menila sa len na radu lekára. Dávka sa musí nastaviť na najnižšiu účinnú dávku, ktorá účinne kontroluje príznaky astmy. Po dosiahnutí kontroly astmy najnižšou silou Flutiformu aplikovaným dva razy denne, je potrebné liečbu prehodnotiť a zvážiť, či je možné postupne prejsť na samotný inhalačný kortikosteroid. Všeobecným princípom je nastaviť najnižšiu dávku, ktorou sa dosiahne účinné udržanie kontroly symptómov. Počas zmeny dávkovania je mimoriadne dôležité pravidelné monitorovanie pacienta.

Nie sú dostupné žiadne údaje o použití Flutiformu u pacientov s CHOCHP. Flutiform sa nemá používať u pacientov s CHOCHP.

Pacientom sa má podávať taká sila Flutiformu, ktorá obsahuje vhodnú dávku flutikazón-propionátu podľa závažnosti ochorenia. Poznámka: Flutiform 50 mikrogramov/5 mikrogramov v jednej dodanej dávke nie je vhodný pre dospelých a dospievajúcich so závažnou astmou. Predpisujúci lekári si musia uvedomiť, že flutikazón-propionát je rovnako účinný ako niektoré iné inhalačné steroidy, keď sa aplikuje približne polovičná celková denná dávka (v mikrogramoch). Ak by niektorý pacient potreboval dávky mimo odporúčaného režimu, je možné predpísať vhodné dávky β_2 agonistu alebo inhalačného kortikosteroidu v samostatnom inhalátore alebo vhodné dávky samotného inhalačného kortikosteroidu.

Flutiform sa dodáva v tlakovom inhalátore typu „stlač-a-vdýchni“ s meranou dávkou (pMDI), obsahuje aj integrovaný indikátor dávky. V každom inhalátore sa nachádza najmenej 120 dodaných dávok (60 dávok).

Flutiform 50/5 mikrogramov v jednej dodanej dávke inhalačnej suspenzie v tlakovom obale

Odporúčaná dávka pre dospelých, dospievajúcich a deti vo veku 5 rokov a staršie:

Flutiform 50 mikrogramov/5 mikrogramov v jednej dodanej dávke inhalačnej suspenzie – 2 inhalácie (vstreky) 2 razy denne, zvyčajne ráno a večer.

Pre dospelých a dospievajúcich

Ak astma u pacienta nie je dostatočne kontrolovaná, celková denná dávka inhalovaného kortikosteroidu sa môže zvýšiť podávaním najbližšej vyššej sily kombinovaného lieku – t.j. Flutiform 125 mikrogramov/5 mikrogramov v dodanej dávke inhalačnej suspenzie – 2 inhalácie (vstreky) 2 razy denne. Táto sila sa nesmie používať u detí mladších ako 12 rokov.

Len pre dospelých:

Ak astma stále nie je dostatočne kontrolovaná celková denná dávka sa môže ďalej zvýšiť aplikáciou nasledujúcej najvyššej sily kombinovaného lieku – t. j. Flutiform 250 mikrogramov/10 mikrogramov v dodanej dávke inhalačnej suspenzie – 2 inhalácie (vstreky) 2 razy denne. Táto najvyššia sila lieku je určená len na použitie u dospelých: nesmie sa použiť u dospievajúcich a detí.

Deti mladšie ako 5 rokov:

Skúsenosti s aplikáciou deťom mladším ako 5 rokov sú limitované (pozri časť 4.4, 4.8, 5.1 a 5.3). Ktorákoľvek sila Flutiformu inhalačnej suspenzie v tlakovom obale sa neodporúča používať pre deti mladšie ako 5 rokov; **Flutiform sa nemá použiť u tejto mladej vekovej skupiny.**

Flutiform 125 mikrogramov/5 mikrogramov v jednej dodanej dávke inhalačnej aerosólovej suspenzie

Odporučená dávka pre dospelých a deti vo veku 12 rokov a starších:

Flutiform 125 mikrogramov /5 mikrogramov v jednej dodanej dávke inhalačnej aerosólovej suspenzie - 2 inhalácie (vstreky) 2 razy denne, zvyčajne ráno a večer.

Pacientov je potrebné previesť na nižšiu dávku tohto kombinovaného lieku, teda Flutiform 50 mikrogramov /5 mikrogramov v jednej dodanej dávke, ak je astma dostatočne kontrolovaná. Dávka pre pacienta sa musí nastaviť na najnižšiu dávku, ktorou sa dosiahne účinná kontrola príznakov astmy.

Len pre dospelých:

Celková denná dávka sa môže ďalej zvýšiť ak astma stále nie je dostatočne kontrolovaná aplikáciou nasledujúcej najvyššej sily kombinovaného lieku – t. j. 250 mikrogramov/10 mikrogramov v dodanej dávke inhalačnej aerosólovej suspenzie – 2 inhalácie (vstreky) 2 razy denne. Najvyššia sila sa môže použiť len u dospelých, nesmie sa použiť u dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších.

Deti mladšie ako 12 rokov:

K dispozícii nie sú žiadne údaje pre túto silu Flutiformu u detí. Skúsenosti s aplikáciou deťom mladším ako 12 rokov sú limitované na najnižšiu silu (50 mikrogramov /5 mikrogramov) (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.3). Flutiform aerosólová inhalačná suspenzia v sile 125 mikrogramov /5 mikrogramov sa neodporúča používať pre deti mladšie ako 12 rokov; **Flutiform 125 mikrogramov /5 mikrogramov v jednej dodanej dávke sa nesmie použiť v tejto mladej vekovej skupine.**

Flutiform 250 mikrogramov/10 mikrogramov v jednej dodanej dávke inhalačnej aerosólovej suspenzie

Odporučená dávka pre dospelých

Flutiform 250 mikrogramov /10 mikrogramov v jednej dodanej dávke inhalačnej aerosólovej suspenzie – 2 inhalácie (vstreky) 2 razy denne, zvyčajne ráno a večer.

Pacientov je potrebné previesť na nižšiu dávku tohto kombinovaného lieku, teda Flutiform 125 mikrogramov /5 mikrogramov v jednej dodanej dávke alebo prípadne aj na Flutiform 50 mikrogramov /5 mikrogramov v jednej dodanej dávke, ak je astma dostatočne kontrolovaná. Dávka pre pacienta sa musí nastaviť na najnižšiu dávku, ktorou sa dosiahne účinná kontrola príznakov astmy.

Dospievajúci mladší ako 18 rokov a deti:

K dispozícii nie sú žiadne údaje pre túto silu Flutiformu u detí a dospievajúcich. Skúsenosti s aplikáciou deťom sú limitované na najnižšiu silu (50 mikrogramov /5 mikrogramov) (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.3).

Flutiform aerosólová inhalačná suspenzia v sile 250 mikrogramov /10 mikrogramov sa neodporúča používať pre deti mladšie ako 12 rokov; Flutiform 250 mikrogramov /10 mikrogramov sa nesmie použiť v tejto mladej vekovej skupine.

Flutiform 250 mikrogramov /5 mikrogramov v jednej dodanej dávke sa nesmie použiť u dospievajúcich alebo detí. Sú však dostupné nižšie sily lieku, napríklad 50 mikrogramov /5

mikrogramov v jednej dodanej dávke, ktorá sa môže použiť u detí alebo dospievajúcich alebo 125 mikrogramov /5 mikrogramov v jednej dodanej dávke, ktorá sa môže použiť u dospievajúcich.

Osobitné skupiny pacientov:

Starším pacientom nie je potrebné upravovať dávku.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o používaní Flutiformu u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek (pozri časť 5.2). Týchto pacientov musí lekár pravidelne monitorovať, aby sa určila najnižšia dávka, pri ktorej sa zabezpečí účinná kontrola príznakov. Vzhľadom na to, že flutikazón a formoterol, ktoré sa dostanú do systémovej cirkulácie sa primárne vylučujú metabolizmom v pečeni, je možné predpokladať zvýšenú expozíciu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

Všeobecné informácie:

Inhalačné kortikosteroidy samotné sú prvou líniou liečby pre väčšinu pacientov. Flutiform nie je určený na iniciálnu liečbu stredne závažnej astmy. Pre pacientov so závažnou astmou sa vhodná dávka inhalovaných kortikosteroidov musí stanoviť pred predpísaním lieku s fixnou kombináciou.

Pacientov treba upozorniť, že pre optimálny účinok sa Flutiform musí používať denne, aj v asymptomatickom období.

Pacienti, ktorí používajú Flutiform, nemôžu zo žiadnych dôvodov používať prídavné dlhodobé pôsobiace β_2 agonisty. Ak majú príznaky astmy vzostupnú tendenciu medzi dvomi dávkami, pre okamžitú úľavu sa majú inhalovať krátkodobé účinkujúce β_2 agonisty.

Pre pacientov, ktorí sa už liečia strednými až vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov a závažnosť ich ochorenia jasne oprávňuje kombinovanú udržiavaciu liečbu dvomi liečivami, je odporúčaná počiatočná dávka dve inhalácie Flutiformu 125 mikrogramov/5 mikrogramov dodanej dávke dva razy denne.

Použitie inhalačného nástavca s Flutiformom sa odporúča pre pacientov, ktorí majú problém synchronizovať uvoľnenie aerosólu s vdýchnutím. *AeroChamber Plus® Flow-Vu®* je odporúčaný inhalačný nástavec.

Pacienti musia byť poučení o správnom používaní a starostlivosti o inhalátor a inhalačný nástavec a ich techniku je potrebné kontrolovať, aby sa zabezpečila správna inhalovaná dávka, ktorá sa dostane do pľúc.

Ak sa začne používať inhalačný nástavec, musí sa urobiť nové nastavenie najnižšej účinnej dávky.

Spôsob podania

Len na inhalačné použitie.

Na zabezpečenie správnej aplikácie lieku musí lekár alebo zdravotnícky pracovník pacientovi ukázať ako sa inhalátor správne používa. Správne použitie tlakového inhalátora s počítačom odmeraných dávok (pMDI) je nevyhnutné pre úspešnú liečbu. Pacientovi je potrebné odporučiť, aby si dôkladne prečítal písomnú informáciu pre pacientov a dodržiaval pokyny na použitie a piktogramy.

Dávkovač má integrované počítadlo dávok, ktoré počíta počet zostávajúcich inhalačných dávok (vstrekov). Toto počítadlo je farebne kódované. Na začiatku má zelenú farbu; keď zostáva menej ako 50 inhalačných dávok (vstrekov), farba sa zmení na žltú a keď zostáva menej ako 30 inhalačných dávok (vstrekov), farba sa zmení na červenú. Počítadlo odpočítava od 120 do 60 v intervaloch po 10 a od 60 po 0 v intervaloch po 5. Pacienta treba poučiť, že keď sa blíži k nule musí kontaktovať svojho ošetrojúceho lekára, aby mu predpísal ďalší inhalátor. Inhalátor sa nesmie použiť, keď je na indikátore dávok „0“.

Aktivácia inhalátora

Pred prvým použitím inhalátora alebo ak sa inhalátor nepoužíval 3 alebo viac dní alebo po expozícii nízkou teplotou (mráz alebo chlad, pozri časť 6.4) sa musí inhalátor pred použitím aktivovať:

- Odstrániť kryt náustka a inhalátor silne potriať.
- Inhalátor stlačiť (vystreknúť), držať ho smerom od tváre. Tento stupeň sa musí urobiť 4-krát.
- Tesne pred každým použitím je nutné inhalátorom zatriať.

Vždy, keď je to možné, má pacient počas inhalovania stáť alebo sedieť vo vzpriamenej polohe.

Pri použití inhalátora sa musia dodržať nasledujúce kroky:

1. Odstrániť ochranný kryt z náustka a skontrolovať, či je náustok čistý, bez prachu a nečistôt.
2. Inhalátorom sa musí bezprostredne pred uvoľnením každej dávky (vstrek) potriať na zabezpečenie rovnomerného zmiešania obsahu inhalátora.
3. Pomaly a hlboko vydýchnuť tak, ako je to pohodlné a tak pomaly a hlboko, ako je možné.
4. Tlakový obal držať vo zvislej polohe telom nahor a pery stisnúť okolo náustka. Inhalátor držať palcom (palcami) na základnej časti náustka a ukazovákom (ukazovákmi) na jeho hornej časti. Nehrýzť do náustka.
5. Pomaly a hlboko sa nadýchnuť ústami. Po začatí vdychovania zatlačiť hornú časť inhalátora, aby sa uvoľnila dávka (vstrek) a pokračovať rovnomerne a hlboko v nádychu (optimálne 2-3 sekundy u detí a 4-5 sekúnd u dospelých).
6. Počas zadržania dychu, odstrániť inhalátor z úst. Pacienti môžu zadržať dych tak dlho, ako je to pohodlné. Nevydychovať do inhalátora.
7. Pred druhým vstrekom držať inhalátor vo zvislej polohe, potom zopakovať kroky 2 až 6.
8. Po použití uzatvoriť náustok ochranným krytom.

DÔLEŽITÉ: Kroky 2 až 6 nerobiť príliš rýchlo.

Pacientom je vhodné odporučiť, aby si liek aplikovali pred zrkadlom. Ak sa po inhalácii objaví opar z inhalátora alebo z kútikov úst, aplikáciu je potrebné zopakovať od kroku 2.

U pacientov so slabým uchopením môže byť jednoduchšie držať inhalátor obidvomi rukami. Potom majú byť ukazováky na hornej časti inhalačnej nádoby a obidva palce na dolnej časti inhalátora.

Po inhalácii si pacienti musia opláchnuť ústa, klokať vodou alebo si vyčistiť zuby a vyplúť zvyšky, aby sa minimalizovalo riziko ústnej kandidózy alebo dysfónie.

Čistenie

Pacientom treba odporučiť, aby si v Písomnej informácii pre pacientov pozorne prečítali pokyny na čistenie. Inhalátor sa musí vyčistiť raz týždenne.

- Odstrániť vonkajší kryt náustku
- Nevyberať tlakový obal z plastového obalu
- Utriet vnútornú aj vonkajšiu časť náustku a plastový obal suchou handričkou alebo servítkou.
- Položiť kryt náustku do správnej polohy.
- Nevkladat' kovovú nádobku do vody.

Ak pacient používa inhalačný nástavec *AeroChamber Plus® Flow-Vu®*, musí byť poučený, aby si prečítal pokyny výrobcu, aby sa uistil, ako ho správne používať, čistiť a udržiavať.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Manažment astmy sa má za normálnych okolností riadiť spôsobom postupných krokov a odpoveď pacienta sa má monitorovať klinicky a vyšetrovaním funkcie pľúc.

Flutiform sa nemá používať na liečbu akútnych príznakov astmy, ktoré si vyžadujú rýchlo a krátkodobo pôsobiace bronchodilatátory. Pacientov je potrebné poučiť, aby mali svoj liek používaný na zmiernenie akútnych príznakov astmy stále pri sebe.

Profylaktické použitie Flutiformu u astmy vyvolanej záťažou sa neštudovalo. V takých situáciách je potrebné zvážiť použitie samostatného rýchlo účinkujúceho bronchodilatátora.

Pacientom je potrebné pripomínať, aby užívali predpísanú dávku aj v asymptomatickom období.

Liečba Flutiformom sa nemá začínať počas exacerbácie alebo pri akomkoľvek signifikantnom zhoršení alebo akútnom zhoršení astmy.

Počas liečby Flutiformom sa môžu vyskytnúť závažné nežiaduce účinky spojené s astmou a exacerbáciou. Pacientov je potrebné poučiť, aby pokračovali v liečbe, ale aby vyhľadali lekársku pomoc, ak príznaky astmy zostávajú nekontrolované alebo sa po začiatku liečby Flutiformom zhoršujú.

Flutiform sa nemá používať ako liek prvej voľby pri liečbe astmy.

Zvýšené používanie krátkodobo pôsobiacich bronchodilatátorov na zmiernenie príznakov astmy, keď začínajú byť neúčinné alebo keď príznaky astmy pretrvávajú, indikuje zhoršovanie kontroly astmy a pacientov musí vyšetriť lekár tak rýchlo ako je to možné, pretože môžu indikovať zhoršenie kontroly astmy a môže byť potrebná zmena liečby..

Náhle a progresívne zhoršenie kontroly astmy je potenciálne život ohrozujúce, pacient musí absolvovať neodkladné lekárske vyšetrenie. Vhodné je zvážiť zvýšenie liečby kortikosteroidmi. Pacienta je potrebné vyšetriť aj vtedy, keď liečba súčasná dávka Flutiformu nepostačuje na adekvátnu kontrolu astmy. Zvážiť treba prídavnú liečbu kortikosteroidmi.

Ak sú príznaky astmy pod kontrolou, môže sa zvážiť postupné znižovanie dávky Flutiformu. Počas znižovania dávky je dôležitá pravidelná kontrola pacientov. Použiť sa má najnižšia účinná dávka Flutiformu (pozri časť 4.2).

Liečba Flutiformom sa nesmie u pacientov s astmou náhle prerušiť kvôli riziku exacerbácie. Dávka sa musí pomaly znižovať pod dohľadom ošetrojúceho lekára.

Exacerbácia klinických príznakov astmy môže vzniknúť ako dôsledok akútnej bakteriálnej infekcie respiračného traktu, liečba môže vyžadovať vhodné antibiotiká, zvýšenú inhaláciu kortikosteroidov a krátkodobé podávanie perorálnych kortikosteroidov. Záchrannou liečbou môže byť použité rýchlo pôsobiacich inhalačných bronchodilatátorov. Rovnako ako všetky inhalačné lieky obsahujúce kortikosteroidy aj Flutiform sa musí aplikovať opatrne u pacientov s pľúcnou tuberkulózou, kľudovou tuberkulózou alebo u pacientov s plesňovými, vírusovými alebo inými infekciami dýchacích ciest. Ak sa používa Flutiform, každá takáto infekcia sa musí adekvátne liečiť.

Flutiform sa má opatrne používať u pacientov s tyreotoxikózou, feochromocytómom, s diabetes mellitus, nekorigovanou hypokaliémiou alebo u pacientov s predispozíciou k nízkym sérovým hladinám draslíka, hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou, idiopatickou subvalvulárnou stenózou aorty, závažnou hypertenziou, aneuryzmou alebo inými závažnými kardiovaskulárnymi poruchami, ako je ischemická choroba srdca, srdcové arytmie alebo závažné srdcové zlyhanie.

Po podaní vysokých dávok β_2 agonistov existuje potenciálne riziko vzniku závažnej hypokaliémie. Súbežná liečba β_2 agonistami s liekmi, ktoré môžu indukovať hypokaliémiu alebo zosilniť

hypokaliemický účinok, napr. deriváty xantínu, steroidy a diuretiká, môže prispieť k možnému hypokaliemickému účinku β_2 agonistov. Osobitná opatnosť sa odporúča u nestabilnej astmy, keď sa používajú rôzne záchranné bronchodilatátory, u akútnej závažnej astmy, pretože môže byť spojená s rizikom hypoxie a v iných situáciách, keď je zvýšená pravdepodobnosť vzniku hypokaliémie ako nežiaduceho účinku. Za týchto okolností sa odporúča monitorovať sérové hladiny draslíka.

Formoterol môže indukovať predĺženie QTc intervalu, preto je potrebná obozretnosť pri liečbe pacientov s existujúcim predĺžením QTc intervalu.

Rovnako ako u všetkých β_2 agonistov je potrebné zvážiť doplňujúce kontroly krvného cukru u diabetických pacientov.

U pacientov prechádzajúcich na liečbu Flutiformom je potrebná opatnosť, hlavne ak existuje akýkoľvek dôvod predpokladať, že predchádzajúcou liečbou systémovými steroidmi je poškodená funkcia nadobličiek.

Rovnako ako pri inej inhalačnej liečbe môže vzniknúť paradoxný bronchospazmus s okamžitým zvýšením sipotu a dýchavičnosťou po použití. Paradoxný bronchospazmus odpovedá na rýchlo účinkujúce inhalačné bronchodilatátory a musí liečbou rýchle odznieť. Podávanie Flutiformu sa musí ihneď prerušiť, pacienta vyšetriť a nastaviť na alternatívnu liečbu, ak je to potrebné.

Pri systémovom a lokálnom užívaní kortikosteroidov boli hlásené poruchy videnia. Ak sa u pacienta objavia príznaky, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporúčaný k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, ktoré môžu zahŕňať kataraktu, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Systémové účinky sa môžu objaviť pri akomkoľvek inhalačnom kortikosteroide, hlavne pri dlhodobo predpísovaných vysokých dávkach. Výskyt týchto účinkov je menej pravdepodobný ako pri užívaní perorálnych kortikosteroidov. K možným systémovým účinkom patrí Cushingov syndróm, cushingoidné rysy, útlm funkcie nadobličiek, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich, zníženie minerálnej denzity kostí, katarakta a glaukóm, vzácnejšie sú psychologické zmeny a zmeny správania vrátane psychomotorickej hyperaktivity, poruchy spánku, anxiety, depresie alebo agresie (hlavne u detí). Dôležité je preto pacienta pravidelne sledovať a znižovať dávku inhalačného kortikosteroidu na najnižšiu úroveň, pri ktorej sa udrží účinná kontrola astmy.

Dlhodobá liečba pacientov vysokými dávkami inhalačných kortikoidov môže mať za následok útlm funkcie nadobličiek a akútnu krízu funkcie nadobličiek. Deti a dospievajúci mladší ako 16 rokov, ktorí užívajú vysoké dávky flutikazón-propionátu (typicky ≥ 1000 mikrogramov/deň) môžu byť vystavení osobitnému riziku. Veľmi zriedkavo boli popísané aj prípady útlmu funkcie nadobličiek a akútnej krízy funkcie nadobličiek pri dávkach medzi 500 a menej ako 1000 mikrogramov flutikazón-propionátu. K situáciám, ktoré by potenciálne mohli vyvolať akútnu krízu funkcie nadobličiek patrí trauma, chirurgický zákrok, infekcia alebo rýchle zníženie dávky. Príznaky sú nešpecifické, môžu sa prejaviť ako anorexia, bolesť brucha, strata telesnej hmotnosti, únava, bolesť hlavy, nauzea, vracanie, hypotenzia, znížená úroveň vedomia, hypoglykémia a záchvaty. Počas stresu a plánovaného chirurgického zákroku je potrebné zvážiť prídavnú liečbu systémovými kortikosteroidmi.

Prínosom liečby inhalačným flutikazón-propionátom môže byť minimalizácia potreby perorálnych steroidov, ale u pacientov, ktorí prechádzajú z perorálnych steroidov, môže značnú dobu pretrvávajúť riziko narušenej adrenálnej rezervy. Riziku môžu byť vystavení aj pacienti, ktorí v minulosti potrebovali akútnu liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov. Na možnosť reziduálneho poškodenia sa má vždy myslieť v akútnom stave a v situáciách u ktorých je pravdepodobnosť vzniku stresu, potrebné je zvážiť liečbu vhodnými kortikosteroidmi. Pred určitými procedúrami môže byť potrebné konzultovať rozsah adrenálneho poškodenia so špecialistom. V situáciách, kde je možné poškodenie

funkcie osi hypotalamus – hypofýza – nadobličky (HPA), je potrebné jej funkciu pravidelne monitorovať.

Pri kombinácii flutikazón-propionátu so silnými inhibítormi CYP3A4 je zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov (pozri časť 4.5).

Pacienta treba upozorniť, že inhalovanie tejto kombinovanej fixnej dávky je profylaktická liečba a ako taká sa musí pre optimálne zlepšenie používať pravidelne aj v asymptomatických obdobiach.

Použitie inhalačného nástavca môže viesť k prípadnému zvýšeniu depozície v pľúcach a možnej zvýšenej systémovej absorpcii a systémových nežiaducich účinkov.

Vzhľadom na to, že frakcie flutikazónu a formoterolu, ktoré sa dostanú do systémovej cirkulácie sa primárne vylučujú metabolizmom v pečeni, u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa dá predpokladať zvýšená expozícia.

Pacientov treba upozorniť, že Flutiform obsahuje 2 mg alkoholu (etanol) v každej dávke (2 vstreky). Množstvo v každej dávke zodpovedá menej ako 1 ml piva alebo 1 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

Pediatrická populácia

U detí dlhodobo liečených inhalačnými kortikosteroidmi sa odporúča pravidelne sledovať ich výšku. Ak sa rast spomalí, liečbu treba prehodnotiť so zameraním na možnosť zníženia inhalovaného kortikosteroidu, ak je to možné na najnižšiu dávku, ktorou sa dosiahne účinná kontrola astmy. Okrem toho je potrebné zvážiť odoslanie pacienta na konzultáciu k pediatri špecializovanému na respiračné ochorenia.

Medzi možné systémové účinky, ako sa uvádza pri jednotlivých liečivách Flutiformu, patria Cushingov syndróm, cushingoidné rysy, útlm funkcie nadobličiek, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich. U detí môžu nastať tiež anxieta, poruchy spánku a zmeny správania, vrátane hyperaktivity a podráždenosti (pozri časť 4.8).

Dostupné sú limitované údaje o použití Flutiformu u detí mladších ako 5 rokov. Flutiform sa preto NEODPORÚČA používať u detí mladších ako 5 rokov.

4.5 Liekové a iné interakcie

S Flutiformom sa neuskutočnili žiadne formálne interakčné štúdie.

Flutiform obsahuje kromoglykát sodný v hladinách, ktoré nie sú farmakologicky účinné. Pacienti nemusia prerušiť žiadnu medikáciu s obsahom kromoglykátu.

Flutikazón-propionát, jedna zo zložiek Flutiformu, je substrátom pre CYP 3A4. Očakáva sa, že súbežná liečba CYP3A inhibítormi (napr. ritonavir, atazanavir, klaritromycín, indinavir, itraconazol, neflnavir, saquinavir, ketokonazol, telitromycín, kobicistát), zvyšuje riziko systémových vedľajších účinkov. Kombinácii je nutné sa vyhnúť, pokiaľ prínos neprevýši zvýšené riziko vzniku systémových vedľajších účinkov, v takom prípade majú byť pacienti monitorovaní z hľadiska systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov.

Zmeny EEG a/alebo hypokaliémia, ktoré môžu byť dôsledkom podania diuretík nešetriacich draslík (ako sú kľúčkové alebo tiazidové diuretiká) sa môžu aktuálne zhoršiť β -agonistami, zvlášť ak sa odporúčená dávka β -agonistu prekročí. Aj keď klinický význam týchto účinkov nie je známy, pri súbežnej aplikácii β -agonistov s draslík nešetriacimi diuretikami sa odporúča opatrnosť. Deriváty xantínu a glukokortikosteroidy môžu prispieť k možnému hypokaliemickému účinku β -agonistov.

Okrem toho L-dopa, L-tyroxín, oxytocín a alkohol môžu narušiť srdcovú toleranciu k β sympatomimetikám.

Súbežná liečba inhibítormi monoaminoxidázy včítane liečiv s podobnými vlastnosťami ako je furazolidón and prokarbazín, môžu vyvolať reakcie precitlivenosti.

U pacientov, ktorí súbežne dostávajú anestéziu halogénovanými uhl'ovodíkmi, je zvýšené riziko arytmií.

Súbežné používanie iných β -adrenergických liečiv môže mať potenciálne prídavný účinok.

Hypokaliémia môže zvýšiť riziko arytmií u pacientov liečených digitálistovými glykozidmi.

Dihydrát formoteroliumfumarátu rovnako ako iné β_2 agonisty sa musí podávať s opatnosťou pacientom liečeným tricyklickými antidepresívami alebo inhibítormi aminooxidázy a počas dvoch týždňov nasledujúcich bezprostredne po prerušení ich podávania alebo liečiv, o ktorých je známe, že predlžujú QT_c interval ako sú antipsychotiká (včítane fenotiazínov), chinidín, dysopyramid, prokaínamid, fenotiazíny a antihistaminiká. Liečivá, o ktorých je známe, že predlžujú QT_c interval, môžu zvýšiť riziko ventrikulárnych arytmií (pozri časť 4.4).

Ak sa podávajú prídavné adrenergické liečivá akoukoľvek cestou, majú sa užívať opatrne, pretože sa môžu potenciovať farmakologicky predvídateľné sympatikové účinky formoterolu.

Antagonisti β adrenergických receptorov (β blokátory) a fumarát formoterolu môžu pri súbežnom podaní vzájomne inhibovať účinok jeden druhého. Beta blokátory môžu u astmatických pacientov vyvolať aj závažný bronchospazmus. Pacienti s astmou nemajú byť preto bežne liečení β blokátormi. Patria k nim aj β blokátory používané vo forme očnej instilácie, aj na liečbu glaukómu. Za určitých podmienok, napr. profylaxia po infarkte myokardu, však nemusia byť iné akceptovateľné alternatívy použitia β blokátorov u pacientov s astmou. Za týchto podmienok sa môže zväziť podanie kardioselektívnych β blokátorov, ale sa musia podávať s opatnosťou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú len limitované údaje o použití flutikazón-propionátu a formoterólium-fumarátu aplikovaného samostatne ale naraz zo samostatných inhalátorov alebo o použití týchto fixných kombinácií dávok. Flutiformu gravidným ženám. Štúdie u zvierat preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Podávanie Flutiformu sa neodporúča počas gravidity, ale je potrebné zväziť, či očakávaný prínos pre matku je vyšší ako možné riziko pre plod. V takom prípade sa má použiť najnižšia účinná dávka potrebná na adekvátnu kontrolu astmy.

Vzhľadom na potenciál β agonistov interferovať s kontraktilitou maternice, použitie Flutiformu na manažment astmy počas pôrodu sa musí obmedziť len pre tie pacientky, kde je prínos vyšší ako riziká.

Dojčenie

Nie je známe, či sa flutikazón-propionát alebo dihydrát formoterólium-fumarátu vylučujú do ľudského materského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nie je možné vylúčiť. Rozhodnutie, či je potrebné prerušiť dojčenie alebo prerušiť/zastaviť liečbu Flutiformom, sa musí urobiť po zväžení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve aplikácie Flutiformu na fertilitu. V štúdiách na zvieratách sa nepreukázal žiaden vplyv na fertilitu po podaní jednotlivých liečiv v klinicky významných dávkach (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Flutiform nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky, ktoré sa spájajú s Flutiformom a prejavili sa počas klinického vývoja, sú uvedené v nasledujúcej tabuľke a sú zoradené podľa tried orgánových systémov. Frekvencia výskytu je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$ neznáme (z dostupných údajov)). Nežiaduce účinky sú v každej skupine zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Kandidóza v ústach Ústne plesňové infekcie Sinusitída	Zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyperglykémia	Zriedkavé
Psychické poruchy	Poruchy spánku vrátane nespavosti	Menej časté
	Abnormálne sny Rozrušenie	Zriedkavé
	Psychomotorická hyperaktivita, anxieta, depresia, agresia, zmeny správania (hlavne u detí)	Neznáme
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy Tras Závraty	Menej časté
	Poruchy chuti	Zriedkavé
Poruchy oka	Rozmazané videnie	Neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie Komorové extrasystoly	Menej časté
	Angina pectoris Tachykardia	Zriedkavé
Poruchy ciev	Hypertenzia	Zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Exacerbácia astmy Dysfónia Podráždenie hrdla	Menej časté
	Dyspnoe	Zriedkavé

	Kašeľ	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Sucho v ústach	Menej časté
	Hnačka Poruchy trávenia	Zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka	Menej časté
	Pruritus	Zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové kŕče	Zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Periférny edém , Asténia	Zriedkavé

Rovnako ako pri inej inhalačnej liečbe sa môže vyskytnúť paradoxný bronchospazmus s okamžitým zvýšením sípania a dýchavičnosti po aplikácii. Paradoxný bronchospazmus odpovedá na rýchlo účinkujúce inhalačné bronchodilatátory a má sa okamžite liečiť. Podávanie Flutiformu sa má ihneď prerušiť a pacientovi podať alternatívnu liečbu, ak je to potrebné.

Flutiform obsahuje flutikazón-propionát a dihydrát formoterólium-fumarátu, preto sa môžu sa vyskytnúť rovnaké nežiaduce účinky ako boli zaznamenané pre tieto liečivá. Nasledujúce nežiaduce účinky sú spojené s flutikazón-propionátom a dihydrát formoterólium-fumarátom, ale nepozorovali sa počas klinického vývoja Flutiformu:

Flutikazón-propionát: reakcie precitlivenosti (včítane žihľavky, svrbenia, angioedému (hlavne faciálny a orofaryngeálny), anafylaktické reakcie. Vyskytnúť sa môžu systémové reakcie inhalovaných kortikosteroidov, hlavne pri dlhodobej liečbe vysokými dávkami. Môže k nim patriť Cushingov syndróm, cushingoidné rysy, potlačenie funkcie nadobličiek, spomalenie rastu u detí a dospelých, zníženie minerálnej denzity v kostiach, katarakta a glaukóm, pomliaždeniny, atrofia kože a citlivosť na infekcie. Môže byť porušená schopnosť adaptácie na stres. Výskyt popísaných systémových účinkov je však oveľa menej pravdepodobný u inhalačných kortikosteroidov ako u perorálnych kortikosteroidov. Dlhodobá liečba vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov môžu mať za následok klinicky významnú adrenálnu supresiu a akútnu adrenálnu krízu. Podanie systémových kortikosteroidov môže byť potrebné v období stresu (trauma, chirurgický zákrok, infekcia).

Formoterólium-fumarát: reakcie precitlivenosti (včítane hypotenzie, žihľavky, angioneurotického edému, svrbenia, exantému), predĺženie QTc intervalu, hypokaliémia, nauzea, bolesť svalov, zvýšené hladiny laktátu v krvi. Liečba β_2 agonistami, ako je formoterol, môže vyvolať v krvi zvýšené hladiny inzulínu, mastných kyselín, glycerolu a ketónu v tele.

U pacientov, ktorí používali inhalačný kromoglykát sodný ako liečivo, boli zaznamenané reakcie precitlivenosti. Flutiform obsahuje nízku koncentráciu kromoglykátu sodného ako pomocnú látku, v tejto súvislosti nie je známe, či reakcie precitlivenosti sú závislé od dávky.

V prípade nepravdepodobnej reakcie precitlivenosti na Flutiform je potrebné iniciovať liečbu v súlade so štandardnou liečbou akejkolvek reakcie precitlivenosti, ku ktorej môže patriť aplikácia antihistaminík a iná liečba podľa potreby. Podávanie Flutiformu sa má ihneď prerušiť a začať alternatívna liečba astmy, ak je potrebná.

Predísť dysfónii a kandidóze sa môže vyplachovaním úst vodou alebo čistením zubov po použití lieku. Symptomatická kandidóza sa počas liečby Flutiformom môže liečiť lokálnou antifungálnou liečbou.

Pediatrická populácia

Medzi možné systémové účinky, ako sa uvádza pri jednotlivých liečivách Flutiformu, patria Cushingov syndróm, cushingoidné rysy, útlm funkcie nadobličiek, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich. U detí môžu nastať tiež anxieta, poruchy spánku a zmeny správania, vrátane hyperaktivity a podráždenosti. Štúdie uskutočnené s Flutiformom preukázali podobný profil bezpečnosti a znášateľnosti v porovnaní s monoterapiou flutikazónom u detí vo veku 5-12 rokov a flutikazón/salmeterolom u detí vo veku 4-12 rokov. Dlhodobá liečba Flutiformom počas 24 týždňov u 208 detí neukázala žiadnu indikáciu spomalenia rastu u detí alebo útlmu funkcie nadobličiek. Iná farmakodynamická štúdia, vykonaná u detí vo veku 5-12 rokov, vykazovala podobnú mieru spomalenia rastu dolných končatín, meranú kenometriou po liečbe Flutiformom, v porovnaní s monoterapiou flutikazónom počas 2 týždňov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Z klinických štúdií nie sú dostupné údaje o predávkovaní Flutiformu. Ďalej uvádzame údaje o predávkovaní obidvoch jednotlivých liečiv:

Formoterólium-fumarát

Predávkovanie formoterolom by mohlo pravdepodobne viesť k zosilneniu účinkov, ktoré sú typické pre β_2 agonisty. V takom prípade sa môžu vyskytnúť nasledovné nežiaduce stavy: angina, hypertenzia alebo hypotenzia, palpitácie, tachykardia, arytmia, predĺženie QT_c-intervalu, bolesť hlavy, tras, nervozita, svalové kŕče, sucho v ústach, nespavosť, únava, slabosť, záchvaty, metabolická acidóza, hypokaliémia, hyperglykémia, nauzea a vracanie.

Pri liečbe predávkovania formoterólium-fumarátom je potrebné prerušiť podávanie lieku a súčasne začať vhodnú symptomatickú a/alebo podpornú liečbu. Potrebné je zvážiť použitie kardioselektívnych blokátorov β receptorov s uvedením si, že táto medikácia môže indukovať bronchospazmus. Nie sú dostatočné údaje, či je dialýza prínosom pri predávkovaní formoterolom. Odporúča sa kardiologické monitorovanie.

Ak sa dôsledkom predávkovania zložky β agonistu musí liečba Flutiformom ukončiť, je potrebné zvážiť vhodnú náhradnú liečbu steroidmi. Kvôli možnosti vzniku hypokaliémie sa musia monitorovať hladiny draslíka v sére. Potrebné je zvážiť náhradu draslíka.

Flutikazón-propionát:

Akútne predávkovanie flutikazón-propionátom zvyčajne nespôsobuje klinický problém. Jediný nebezpečný dôsledok inhalácie veľkého množstva lieku v krátkom čase je potlačenie funkcie osi hypotalamus – hypofýza – nadobličky (HPA). Funkcia osi HPA sa zvyčajne v priebehu niekoľkých dní obnoví, čo je overené meraniami kortizolu v plazme. V liečbe inhalačným kortikosteroidom sa môže pokračovať v dávkach odporučených na kontrolu astmy.

Zaznamenaných je niekoľko zriedkavých prípadov akútnej adrenálnej krízy. Zvlášť rizikovou skupinou sú deti a dospievajúci mladší ako 16 rokov, ktorí používali vysoké dávky flutikazón-propionátu (typicky $\geq 1\ 000$ mikrogramov/deň). Príznaky môžu byť nejednoznačné (anorexia, bolesť brucha, zníženie telesnej hmotnosti, únava, bolesť hlavy, nauzea, vracanie a hypotenzia). Typickými príznakmi adrenálnej krízy je zníženie úrovne vedomia, hypoglykémia a/alebo záchvaty.

Po dlhodobom používaní veľmi vysokých dávok môže vzniknúť určitý stupeň atrofie kôry nadobličiek a supresia HPA osi. Potrebné môže byť monitorovanie adrenálnej rezervy. K možným systémovým

účinkom patrí Cushingov syndróm, cushingoidné črty, supresia nadobličiek, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich, zníženie minerálnej hustoty kostí, katarakta a glaukóm (pozri časť 4.4).

Manažment chronického predávkovania perorálnymi alebo systémovými kortikosteroidmi môže byť potrebný v stresových situáciách. Všetkých pacientov, u ktorých je podozrenie na chronické predávkovanie je potrebné liečiť ako závislých od steroidov vhodnou udržiavacou dávkou systémových kortikosteroidov. Po stabilizovaní stavu sa má pokračovať v liečbe inhalačnými kortikosteroidmi v dávke odporúčenej na kontrolu príznakov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na obštrukčnú chorobu dýchacích ciest, adrenergiká v kombinácii s kortikosteroidmi alebo inými liekmi s výnimkou anticholinergík.

ATC kód: R03AK11

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Flutiform obsahuje flutikazón-propionát a formoterólium-fumarát. Mechanizmus účinku pre jednotlivé liečivá je popísaný ďalej. Tieto liečivá patria do dvoch terapeutických skupín (syntetický kortikosteroid a selektívny dlhodobý účinkujúci agonista β_2 adrenergických receptorov) a rovnako ako pri iných kombináciách inhalačných kortikosteroidov a dlhodobých účinkujúcich agonistov β_2 adrenergických receptorov je viditeľný aditívny účinok v zmysle zníženia exacerbácií astmy.

Flutikazón-propionát

Flutikazón-propionát je syntetický trifluorovaný glukortikoid so silným protizápalovým účinkom v pľúcach po inhalačnom podaní. Flutikazón-propionát zmierňuje príznaky astmy a exacerbácie astmy s nižším výskytom nežiaducich účinkov ako po systémovom podaní kortikosteroidov.

Formoterólium-fumarát

Formoterólium-fumarát je dlhodobý účinkujúci agonista β_2 adrenergických receptorov. Inhalovaný formoterólium-fumarát pôsobí lokálne v pľúcach ako bronchodilatátor. Nástup bronchodilatačného účinku je rýchly, do 1 – 3 minút, účinok po jednorazovej dávke trvá najmenej 12 hodín.

Flutiform

V 12- mesačných štúdiách u detí a dospievajúcich pridanie formoterolu k flutikazón-propionátu zlepšilo príznaky astmy a znížilo exacerbácie. Terapeutický účinok Flutiformu prevýšil účinok samotného flutikazón-propionátu. Nie sú k dispozícii žiadne dlhodobé štúdie porovnávajúce Flutiform s flutikazón-propionátom.

V 8-týždňovej klinickej štúdií účinok Flutiformu na pľúcnu funkciu bol prinajmenšom rovnaký ako mala kombinácia flutikazón-propionátu a formoterólium-fumarátu pri separátnom podaní v inhalačnej forme. Nie sú dostupné údaje, ktoré by dlhodobé porovnávali Flutiform voči flutikazón-propionátu a formoterólium-fumarátu. V štúdiách trvajúcich 12 mesiacov včítane detí a dospievajúcich pacientov sa nezistili žiadne príznaky oslabenia terapeutického účinku Flutiformu.

V klinickej štúdií s Flutiformom bol pre príznaky spojené s cieľovým zámerom evidentný trend závislosti od dávky s prídavným benefitom pri vysokej dávke voči nízkej dávke u pacientov so závažnou astmou.

Pediatrická populácia

V 12-týždňovej, dvojito zaslepanej štúdií bolo 512 detí vo veku 5-11 rokov náhodne rozdelených na liečbu Flutiformom (2 inhalácie 50/5 mikrogramov 2 razy denne), flutikazón/salmeterolom alebo

monoterapiou flutikazónom. Flutiform (2 inhalácie 50/5 mikrogramov 2 razy denne) bol lepší v porovnaní s monoterapiou flutikazónom a nie horší ako flutikazón/salmeterol, pokiaľ ide o zmenu FEV1 pred začiatkovou dávkou po FEV1 po uplynutí 12 týždňov a 4-hodinovú hodnotu AUC FEV1 v týždni 12. Flutiform (2 inhalácie 50/5 mikrogramov 2 razy denne) nebol lepší v porovnaní s monoterapiou flutikazónom pri zmene FEV1 pred podaním dávky počas 12-týždňovej liečby, ale v konečnom dôsledku nie horší ako flutikazón/salmeterol.

V druhej 12-týždňovej pediatrickej klinickej štúdií včítane rozšírenia o 6 mesiacov bolo liečených 210 detí vo veku 4 – 12 rokov udržiavacou dávkou Flutiformu (2 inhalácie 50/5 mikrogramov 2 razy denne) alebo flutikazón/salmeterolom. 205 pacientov následne ukončilo 6 mesačnú rozšírenú fázu, počas ktorej užívali Flutiform (2 inhalácie sily 50/5 mikrogramov 2 razy denne). Flutiform bol bezpečný a dobre tolerovaný.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Flutikazón-propionát

Absorpcia

Po inhalácii dochádza k systémovej absorpcii flutikazón-propionátu hlavne cez pľúca a preukázalo sa, že je lineárna v rozsahu dávok 500 až 2 000 mikrogramov. Spočiatku je absorpcia rýchla, potom je predĺžená.

V publikovaných štúdiách pri perorálnom dávkovaní značeného a neznačeného liečiva sa preukázalo, že absolútna perorálna systémová biologická dostupnosť flutikazón-propionátu je zanedbateľná (<1 %) dôsledkom neúplnej absorpcie z gastrointestinálneho traktu a rozsiahleho metabolizmu prvého prechodu.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní sa flutikazón-propionát v tele rozsiahle distribuuje. Počiatočná rozdeľovacia fáza flutikazón-propionátu je rýchla a zodpovedá jeho vysokej rozpustnosti v lipidoch a väzbe na tkanivá. Priemerný distribučný objem je 4,2 l/kg. Na bielkoviny ľudskej plazmy sa viaže priemerne 91 % flutikazón-propionátu. Flutikazón-propionát sa slabo a reverzibilne viaže na erytrocyty a nesignifikantne sa viaže na ľudský transcortin.

Biotransformácia

Celkový klírens flutikazón-propionátu je vysoký (priemerne 1,093 ml/min) s renálnym klírensom, ktorý tvorí menej ako 0,02 % celkového. Veľmi vysoká rýchlosť klírnsu indikuje rozsiahly hepatálny klírens. Jediný cirkulujúci metabolit detegovaný u ľudí je derivát 17 β -karboxylovej kyseliny flutikazón-propionátu. Tento derivát sa tvorí metabolickou cestou cez cytochróm P450 3A4, čo je izoforma podrodu (CYP 3A4). Tento metabolit má ku glukortikoidovým receptorom ľudského cytozolu pľúc *in vitro* nižšiu afinitu (približne 1/2000) ako pôvodná zlúčenina. Iné metabolity pri použití kultivovaných buniek ľudského hepatómu sa *in vitro* u človeka nedetegovali.

Eliminácia

87 - 100 % perorálnej dávky sa vylúči stolicou, až do 75 % ako pôvodná zlúčenina. Existuje aj neaktívny významnejší metabolit.

Po intravenózne dávke má flutikazón-propionát polyexponenciálnu kinetiku a terminálny polčas eliminácie je približne 7,8 hodiny. Menej ako 5 % rádioaktívne označenej dávky sa vylučuje do moču vo forme metabolitov, zvyšok sa vylučuje do stolice ako pôvodná zlúčenina a metabolity.

Dihydrát formoterólium-fumarátu

Údaje o farmakokinetike formoterolu v plazme pochádzajú od zdravých jedincov po inhalácii vyšších dávok ako je rozsah odporučených dávok a od pacientov s CHOCHP po inhalácii terapeutických dávok.

Absorpcia

Po inhalácii jednej dávky 120 mikrogramov formoterólium-fumarátu zdravými jedincami sa formoterol rýchle absorboval do plazmy, maximálnu koncentráciu 91,8 pg/ml dosiahol do 5 minút po inhalácii. U pacientov s CHOCHP liečených 12 týždňov formoterólium-fumarátom dávkou 12 alebo 24 mikrogramov dva razy denne sa plazmatické koncentrácie formoterolu pohybovali medzi 4,0 a 8,9 pg/ml, resp. 8,0 a 17,3 pg/ml po 10 minútach, 2 hodinách a 6 hodinách po inhalácii.

Štúdie zamerané na kumulatívne vylučovanie formoterolu močom a/alebo jeho (RR) a (SS) enantiomérov po inhalácii suchého prášku (12 – 96 mikrogramov) alebo aerosólovej formy (12 – 96 mikrogramov) preukázali, že sa absorpcia s dávkou lineárne zvyšuje.

Po 12-týždňovom podávaní 12 alebo 24 mikrogramov formoterolu v prášku dva razy denne sa vylučovanie nezmeneného formoterolu močom zvýšilo o 63 – 73 % u dospelých pacientov s astmou, o 19 – 38 % u dospelých pacientov s CHOCHP a o 18 – 84 % u detí, čo naznačuje miernu a prirodzene limitovanú akumuláciu formoterolu v plazme po opakovanej dávke.

Distribúcia

61 – 64 % formoterolu sa viaže na plazmatické bielkoviny (34 % primárne na albumín).

V koncentračnom rozsahu terapeutických dávok nedochádza k saturácii väzobných miest. Koncentrácie formoterolu použité na odhad väzby na plazmatické bielkoviny boli vyššie ako tie, ktoré sa dosiahli v plazme po inhalácii jednorazovej dávky 120 mikrogramov.

Biotransformácia

Formoterol sa vylučuje primárne metabolizmom, priama glukuronidácia je hlavnou metabolickou cestou biotransformácie, O-demetylácia, po ktorej nasleduje ďalšia glukuronidácia je ďalšou metabolickou cestou. Menej významnou metabolickou cestou je sulfátová konjugácia formoterolu a deformylácia, po ktorej dochádza k sulfátovej konjugácii. Glukuronidáciu (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 a 2B15) a O-demetyláciu (CYP 2D6, 2C19, 2C9 and 2A6) formoterolu katalyzujú mnohé izoenzýmy, dôsledkom čoho je nízky potenciál pre metabolickú interakciu liek-liek. Formoterol v terapeutických koncentráciách neinhibuje izoenzýmy cytochrómu P450. Kinetika formoterolu je podobná po jednorazovom aj opakovanom podaní, čo indukuje neprítomnosť autoindukcie alebo inhibície metabolizmu.

Eliminácia

U astmatických pacientov a pacientov s CHOCHP liečených 12 týždňov dávkou 12 alebo 24 mikrogramov formoterólium-fumarátu dva razy denne sa približne 10 % resp. 7 % nachádzalo v moči ako nezmenený formoterol. U astmatických detí sa v moči v nezmenenej forme nachádzalo približne 6 % dávky po opakovaných dávkach 12 a 24 mikrogramov. (R,R) a (S,S) enantioméry tvorili 40 % resp. 60 % močom vylúčeného nezmeneného formoterolu po jednorazovej dávke (12 až 120 mikrogramov) u zdravých jedincov a po jednorazovej dávke aj opakovaných dávkach u astmatických pacientov.

Po jednorazovej perorálnej dávke ³H-formoterolu sa 59 – 62 % dávky nachádzalo v moči a 32 – 34 % v stolici. Renálny klírens formoterolu je 150 ml/min.

Kinetika formoterolu v plazme a vylučovanie močom po inhalácii indikujú u zdravých jedincov bifázické vylučovanie s terminálnym eliminačným polčasom (R,R)- a (S,S)- enantiomérov 13,9 resp. 12,3 hodiny. K najvyššiemu vylučovaniu dochádza rýchlo, do 1,5 hodiny. Približne 6,4 – 8 % dávky sa nachádzalo v moči ako nezmenený formoterol s podielom (R,R)- a (S,S)- enantiomérov v pomere 40 % resp. 60 %.

Flutiform – (kombinácia flutikazón-propionátu a dihydrát formoterólium-fumarátu)

Farmakodynamické charakteristiky flutikazón-propionátu a formoterólium-fumarátu z Flutiformu sa sledovali v mnohých štúdiách a porovnávali sa s jednotlivými zložkami, ktoré sa podávali naraz alebo oddelene.

Vo farmakokinetických štúdiách pri porovnaní jednotlivých štúdií aj v samotných štúdiách je veľká variabilita, ale všeobecná tendencia je, že systémová expozícia flutikazónu a formoterolu je nižšia u tejto fixnej kombinácie flutikazón-propionátu a dihydrát formoterólium-fumarátu ako keď sa jednotlivé zložky podávajú spolu.

Medzi Flutiformom a zložkami monoproduktov sa dokázala farmakokinetická ekvivalencia. Dlhodobé porovnávacie údaje Flutiformu voči flutikazón-propionátu a formoterólium-fumarátu nie sú dostupné (pozri časť 5.1).

Absorpcia

Flutiform – flutikazón-propionát

Po jednorazovej inhalácii dávky 250 mikrogramov flutikazón-propionátu z dvoch vstrekov Flutiformu 125 mikrogramov/5 mikrogramov zdravým jedincom sa flutikazón-propionát rýchle absorboval do plazmy, stredná plazmatická maximálna koncentrácia flutikazónu 32,8 pg/ml sa dosiahla do 45 minút po inhalácii. U astmatických pacientov, ktorým sa podala jednorazová dávka flutikazón-propionátu z Flutiformu, sa dosiahli stredné maximálne plazmatické koncentrácie 15,4 pg/ml a 27,4 pg/ml do 20 minút a do 30 minút pre koncentráciu 100 mikrogramov/10 mikrogramov (2 vstreky Flutiformu 50 mikrogramov/5 mikrogramov), resp. 250 mikrogramov/10 mikrogramov (2 vstreky Flutiformu 125 mikrogramov/5 mikrogramov).

V štúdiách s opakovanými dávkami u zdravých jedincov sa po dávkach Flutiformu 100 mikrogramov/10 mikrogramov, 250 mikrogramov/10 mikrogramov a 500 mikrogramov/20 mikrogramov dosiahli stredné maximálne plazmatické koncentrácie flutikazónu 21,4; 25,9 resp. 178 pg/ml. Údaje pre dávky 100 mikrogramov/10 mikrogramov a 250 mikrogramov/10 mikrogramov boli získané použitím prístroja bez nástavca a údaje pre 500 mikrogramov/20 mikrogramov boli získané použitím prístroja s nástavcom. Použitie nástavca AeroChamber Plus® zvyšuje strednú systémovú biologickú dostupnosť flutikazónu (ktorá je porovnateľná s pľúcnou absorpciou) o 35 % u zdravých jedincov v porovnaní s podaním Flutiformu ako samotnou pMDI.

Flutiform – formoterólium-fumarát

Po jednorazovej dávke Flutiformu zdravým jedincom, 20 mikrogramov formoterólium-fumarátu z dvoch vstrekov Flutiformu 250 mikrogramov/10 mikrogramov sa dosiahla stredná maximálna plazmatická koncentrácia formoterolu 9,92 pg/ml do 6 minút po inhalácii. Po nasledujúcich opakovaných dávkach 20 mikrogramov formoterólium-fumarátu z dvoch vstrekov Flutiformu 250 mikrogramov/10 mikrogramov sa dosiahla stredná maximálna plazmatická koncentrácia formoterolu 34,4 pg/ml.

Použitie nástavca AeroChamber Plus znižuje strednú systémovú biologickú dostupnosť formoterolu o 25 % u zdravých jedincov v porovnaní s podaním Flutiformu ako samotnou pMDI. Dochádza k tomu pravdepodobne v dôsledku redukcie absorpcie v gastrointestinálnom trakte pri použití nástavca, kompenzáciou očakávaného zodpovedajúceho zvýšenia absorpcie v pľúcach.

Distribúcia

V súčasnosti nie sú dostupné špecifické údaje týkajúce sa väzby flutikazón-propionátu alebo formoterólium-fumarátu z Flutiformu na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

V súčasnosti nie sú dostupné špecifické údaje týkajúce sa metabolizmu flutikazón-propionátu alebo formoterólium-fumarátu po inhalácii Flutiformu.

Eliminácia

Flutikazón-propionát

Po inhalácii flutikazón-propionátu z dvoch vstrekov Flutiformu 250 mikrogramov/10 mikrogramov má flutikazón-propionát terminálny polčas eliminácie približne 14,2 h.

Formoterólium-fumarát

Po inhalácii formoterólium-fumarátu z dvoch vstrekov Flutiformu 250 mikrogramov/10 mikrogramov má formoterólium-fumarát terminálny polčas eliminácie približne 6,5 h. Menej ako 2 % jednorazovej dávky formoterólium-fumarátu z Flutiformu sa vylúči močom.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita pozorovaná v štúdiách na zvieratách s formoterólium-fumarátom a flutikazón-propionátom, keď boli podávané v kombinácii alebo samostatne sa prejavovala hlavne účinkami spojenými so zvýšenou

farmakologickou aktivitou. Účinky na kardiovaskulárny systém sú spojené s podaním formoterolu a prejavujú sa ako hyperémia, tachykardia, arytmie a lézie myokardu. Po podaní kombinácie sa nepozorovalo zvýšenie toxicity ani výskyt nepredpokladaných nálezov.

Reprodukčné štúdie s Flutiformom u potkanov a králikov potvrdili známe embryo-fetálne účinky dvoch individuálnych zložiek včítane spomalenia fetálneho rastu, neúplnej osifikácie, embryonálnej letality, rázštepov, edému a zmien skeletu. Tieto účinky sa vyskytli pri nižších expozíciách ako sa očakávalo pri použití klinicky odporúčenej maximálnej dávky. Mierne znížená fertilita u samíc potkanov sa pozorovala pri veľmi vysokej systémovej expozícii formoterolu.

U formoterólium-fumarátu ani u flutikazón-propionátu sa nezistila genotoxicita v štandardných *in vitro* ani *in vivo* testoch pri individuálnom testovaní. S kombináciou sa nevykonali žiadne štúdie karcinogenity.

Karcinogénny potenciál sa nezistil u flutikazón-propionátu. Mierne zvýšenie incidencie benígnych nádorov po podaní formoterolu sa pozorovalo v reprodukčnom trakte samíc myši a potkanov. Tieto účinky sa považujú za klasické účinky u triedy hlodavcov po dlhodobej expozícii vysokým dávkam β_2 agonistov a nepredpokladá sa žiadne potenciálne riziko karcinogenity u ľudí.

Predklinické štúdie s HFA 227 neodhalili žiadne špeciálne riziko pre ľudí v štúdiách toxicity po opakovanej dávke, ani genotoxicity, karcinogenity a reprodukčnej toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kromoglykát sodný
Bezvodý etanol
Apafluran HFA227

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po otvorení – 3 mesiace po otvorení fóliového vrečka

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajte pri teplote prevyšujúcej 25 °C. Neuchovávajte v chladničke ani v mrazničke. Pacienta je nutné poučiť, že ak bol inhalátor vystavený chladu, musí ho nechať zahriať na teplotu miestnosti 30 minút, až potom ho pripraviť na použitie (pozri časť 4.2). Tlakový obal obsahuje stlačenú kvapalinu. Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C. Neprepichujte, nepoškodzuje ani nespáľujte aj keď je obal očividne prázdny.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

120 odmerných dávok v inhalátore

Dávkovač je biely so šedým integrovaným indikátorom dávok a svetlošedým náustkom. Suspenzia sa nachádza v hliníkovej tlakovej nádobke spojennej so štandardným odmerným ventilom. Tlaková nádobka je vložená do dávkovača typu stlač-a-vdýchni, ktorý je doplnený krytom náustka (obidve časti sú z polypropylénu) a integrovaným indikátorom dávok, ktorý zobrazuje počet zostávajúcich dávok (vstrekov). Každá tlaková nádobka obsahuje 120 dávok. Pripojený MDI inhalátor je vložený v laminovanom hliníkovom vrecku a zabalený v papierovej škatuli.

Veľkosti balení:

1 inhalátor (120 dávok)
multibalenie 3 x 1 inhalátor (120 dávok)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Podrobné informácie o použití lieku sú uvedené v časti 4.2

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.
Apollgasse 16-18, 1070 Viedeň, Rakúsko
Tel. +431 2530252

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Flutiform 50 mikrogramov/5 mikrogramov: 14/0356/12-S
Flutiform 125 mikrogramov /5 mikrogramov: 14/0357/12-S
Flutiform 250 mikrogramov /10 mikrogramov: 14/0358/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. júla 2012
Dátum posledného predĺženia: 19. marca 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Jún 2021

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv www.sukl.sk.