

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Flutiform K-haler 50 mikrogramov/5 mikrogramov/potisk inhalacijska suspenzija pod tlakom

Flutiform K-haler 125 mikrogramov/5 mikrogramov/potisk inhalacijska suspenzija pod tlakom

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena odmerjena količina (iz ventila) tj. en potisk, vsebuje:

- 50 mikrogramov flutikazonpropionata in 5 mikrogramov formoterolfumarata dihidrata. To ustreza dostavljenemu odmerku (iz sprožilnika) približno 46 mikrogramom flutikazonpropionata in 4,5 mikrograma formoterolfumarata dihidrata.
- 125 mikrogramov flutikazonpropionata in 5 mikrogramov formoterolfumarata dihidrata. To ustreza dostavljenemu odmerku (iz sprožilnika) približno 115 mikrogramom flutikazonpropionata in 4,5 mikrograma formoterolfumarata dihidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

inhalacijska suspenzija pod tlakom

Kovinski vsebnik vsebuje belo do sivobelo tekočo suspenzijo. Kovinski vsebnik je zatesnjen znotraj sivega, sprožilnika, sproženega z vdihom. Inhalator ima vgrajen indikator odmerka in oranžen pokrovček za ustnik.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Če je primerna uporaba kombiniranega zdravila (kombinacije inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista β_2 -adrenergičnih receptorjevi), je kombinacija flutikazonpropionata in formoterolfumarata v fiksnem odmerku (zdravilo Flutiform K-Haler) indicirana za redno zdravljenje astme:

- pri bolnikih, pri katerih simptomi astme z uporabo inhalacijskega kortikosteroida in občasno uporabo (po potrebi) kratkodelujočega inhalacijskega agonista β_2 -adrenergičnih receptorjev niso zadostno nadzorovani,
- ali
- pri bolnikih, pri katerih so simptomi astme že zadostno nadzorovani z uporabo inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista β_2 -adrenergičnih receptorjev.

Zdravilo Flutiform K-Haler je indicirano pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolnike je treba usposobiti glede uporabe inhalatorja. Biti morajo pod rednim zdravniškim nadzorom, da bi tako jakost zdravila Flutiform K-Haler, ki ga prejemajo, ostaja optimalna. Spremeni jo lahko le zdravnik. Odmerek je treba postopno zmanjševati do najmanjšega odmerka, ki še zagotavlja učinkovit nadzor simptomov. Ko se doseže nadzor astme z uporabo najmanjše jakosti zdravila Flutiform K-Haler dvakrat na dan, je treba ponovno oceniti zdravljenje, v naslednji fazi pa se lahko poskusi z uporabo samega inhalacijskega kortikosteroida. Velja splošno načelo, da je treba odmerek postopno zmanjševati do

najmanjšega odmerka, ki še zagotavlja učinkovit nadzor simptomov. Redno ocenjevanje bolnikov med zmanjševanjem odmerka je izjemno pomembno.

Podatkov o uporabi zdravila Flutiform K-Haler pri bolnikih s KOPB ni na voljo. Zdravilo Flutiform K-Haler se ne sme uporabljati pri bolnikih s KOPB.

Bolnikom je treba dati jakost zdravila Flutiform K-Haler, ki vsebuje ustrezen odmerek flutikazonpropionata glede na resnost bolezni. Opomba: zdravilo Flutiform K-Haler 50 mikrogramov/5 mikrogramov/potisk ni primerno za uporabo pri odraslih in otrocih s hudo astmo. Predpisovalci se morajo zavedati, da je pri astmatikih flutikazonpropionat enako učinkovit kot nekateri drugi inhalacijski steroidi, kadar se daje približno polovica skupnega dnevnega odmerka (v mikrogramih). Če posamezen bolnik potrebuje zdravljenje z odmerkom, ki je zunaj priporočenega režima odmerjanja, mu je treba predpisati primeren odmerek agonista β_2 -adrenergičnih receptorjev in inhalacijskega kortikosteroida v ločenih inhalatorjih ali ustrezne odmerke samostojnega inhalacijskega kortikosteroida.

Zdravilo Flutiform K-Haler se dostavi z odmernim inhalatorjem pod tlakom, sproženim z vdihom. Inhalator ima vgrajeni tudi indikator odmerka. En inhalator vsebuje vsaj 120 potiskov (60 odmerkov).

Priporočeni odmerek pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več:

Flutiform K-Haler 50 mikrogramov/5 mikrogramov/potisk inhalacijska suspenzija pod tlakom – dva vpiha dvakrat na dan, navadno zjutraj in zvečer.

Če astma ostane slabo nadzorovana, se lahko skupni dnevni odmerek inhalacijskega kortikosteroida poveča, tako da se uporabi večja jakost tega kombiniranega zdravila, tj. Flutiform K-Haler 125 mikrogramov/5 mikrogramov/potisk inhalacijska suspenzija pod tlakom, dva vpiha dvakrat na dan.

Samo za odrasle

Skupni dnevni odmerek te fiksne kombinacije se lahko še dodatno poveča, če astma ostane slabo nadzorovana, tako da se z zdravila Flutiform K-Haler 125 mikrogramov/5 mikrogramov/potisk, pri katerem se uporabi inhalator, sprožen z vdihom, preide na večjo jakost tj. na zdravilo Flutiform 250 mikrogramov/10 mikrogramov/potisk, kjer se uporabi inhalator sprožen s pritiskom, v odmerku dveh vpihov dvakrat na dan.

Otroci, mlajši od 12 let:

Izkušnje pri otrocih, mlajših od 12 let, so omejene na inhalator, sprožen s pritiskom in ne na inhalator, sprožen z vdihom (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.3). **Nobena jakost zdravila Flutiform K-Haler inhalacijska suspenzija pod tlakom ni priporočljiva za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 let; zdravilo Flutiform K-Haler se ne sme uporabljati pri tej mladi starostni skupini.**

Posebne skupine bolnikov:

Pri starejših bolnikih ni treba prilagajati odmerka.

Podatki o uporabi zdravila Flutiform K-Haler pri bolnikih z jetrno ali ledvično okvaro niso na voljo (glejte poglavje 5.2). Te bolnike mora redno spremljati zdravnik, da se zagotovi postopno zmanjševati do najmanjšega odmerka, ki še zagotavlja učinkovit nadzor simptomov. Ker se frakcije flutikazona in formoterola, ki dosežejo sistemsko cirkulacijo, primarno izločajo z jetrno presnovo, je mogoče pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pričakovati povečano izpostavljenost.

Splošne informacije:

Zdravljenje prve izbire pri večini bolnikov so samostojni inhalacijski kortikosteroidi. Zdravilo Flutiform K-Haler ni namenjeno prvi izbiri zdravljenja pri blagi astmi. Pri bolnikih s hudo astmo je treba pred predpisovanjem zdravila s fiksno kombinacijo najprej vzpostaviti zdravljenje z inhalacijskimi kortikosteroidi.

Bolnike je treba obvestiti, da je treba za največjo korist zdravilo Flutiform K-Haler uporabljati vsak dan, tudi ko so brez simptomov.

Bolniki, ki uporabljajo zdravilo Flutiform K-Haler, v nobenem primeru ne smejo uporabljati dodatnih dolgodelujočih agonistov β_2 -adrenergičnih receptorjev. Če se v obdobju med odmerki pojavijo simptomi astme, je treba za takojšnje lajšanje uporabiti kratkodelujoči agonist β_2 -adrenergičnih receptorjev.

Pri bolnikih, ki trenutno prejemajo srednje do velike odmerke inhalacijskih kortikosteroidov in pri katerih resnost bolezni jasno zahteva zdravljenje z dvema vzdrževalnima zdraviloma, je priporočeni začetni odmerek dva vpiha zdravila Flutiform K-Haler 125 mikrogramov/5 mikrogramov/potisk dvakrat na dan.

Bolnike je treba poučiti o pravilni uporabi in negi inhalatorja ter preverjati njihovo tehniko, da se zagotovi optimalno dovajanje inhalacijskega zdravila v pljuča.

Način uporabe

Za inhaliranje.

Za zagotavljanje pravilne uporabe zdravila morajo zdravnik ali drugi zdravstveni delavci bolniku pokazati, kako pravilno uporabljati inhalator. Pravilna uporaba inhalatorja je ključna za uspešno zdravljenje. Bolniku je treba svetovati, naj natančno prebere navodilo za uporabo ter upošteva navodila za uporabo in slike v navodilu.

Sprožilnik ima vgrajen števec, ki odšteva in prikazuje število preostalih potiskov. Števec prav tako vključuje barvne oznake. Ko ostane manj kot 28 potiskov, se začne barva spreminjati v rdečo. Bolniku je treba svetovati, naj se obrne na zdravnika, ki mu bo predpisal nadomestni inhalator. Inhalator se ne sme uporabljati, ko indikator odmerka kaže »0« ali se je barva popolnoma spremenila v rdečo.

Priprava inhalatorja (nastavitev)

Pred prvo uporabo inhalatorja ali če se inhalator ne uporablja 3 dni ali dlje, je treba inhalator pripraviti:

- Pred vsakim potiskom inhalator dobro pretresite.
- Inhalator sprožite, ko je obrnjen stran od obraza, pri tem pa odprite pokrov ustnika, kolikor je mogoče, in ga ponovno zaprite. Ko je ustnik zaprt, sprostite en potisk (vpih). Ta korak je treba opraviti 4-krat.

Če je inhalator padel z višine ali je bil izpostavljen pogojem zamrzovanja (glejte poglavje 6.4) ali je bil pokrov ustnika odprt dlje kot 10 minut, je treba inhalator ponovno aktivirati, tako da odprete pokrov ustnika, kolikor je mogoče, in ga ponovno zaprete.

Kadar je to mogoče, mora bolnik med uporabo inhalatorja stati ali sedeti v pokončnem položaju.

Koraki za bolnika, ki jih mora upoštevati pri uporabi inhalatorja:

1. Inhalator je treba pretresti tik pred vsakim potiskom (vpihom), da bo vsebina inhalatorja enakomerno premešana.
2. Izdihnite čim počasneje in globlje, kot je mogoče.
3. Inhalator držite pokončno, popolnoma odprite oranžni pokrov ustnika in z usti objemite ustnik. V ustnik ne smete ugrizniti.
4. Skozi ustnik počasi in globoko vdihnite, da sprostite potisk (vpih).
5. Zadržite dih, odstranite inhalator iz ust in zaprite pokrov ustnika. Bolniki morajo zadrževati dih, dokler je to še udobno. Bolnik ne sme izdihniti v inhalator. Če inhalator sprostite potisk ob zapiranju pokrova ustnika, bolnik ne bo prejel zdravila, zato mu je treba svetovati, naj ponovi korake od 1 do 5.
6. Pri drugem potisku držite inhalator v pokončnem položaju in ponovite korake od 1 do 5.

Po vpihu si morajo bolniki splakniti usta, grgrati vodo ali si umiti zobe ter izpljuniti ostanek, da zmanjšajo tveganje ustne kandidoze ali hripavosti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri obravnavi astme je treba običajno upoštevati postopen program, bolnikove odzive pa spremljati klinično in s preiskavami pljučnega delovanja.

Zdravilo Flutiform K-Haler se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih simptomov astme, pri katerih je potreben hitro- in kratkodelujoči bronhodilatator. Bolnikom je treba svetovati, naj imajo zdravilo, ki se uporablja za lajšanje akutnega napada astme, vedno pri sebi.

Profilaktične uporabe zdravila Flutiform K-Haler pri astmi, ki jo sproži telesna vadba, niso preučevali. V takih primerih je treba razmisliti o uporabi drugega, hitrodelujočega bronhodilatatorja.

Bolnike je treba opomniti, naj uporabljajo vzdrževalni odmerek zdravila Flutiform K-Haler, kot jim ga je predpisal zdravnik, tudi če nimajo simptomov.

Zdravilo Flutiform K-Haler se pri bolnikih ne sme uvesti med poslabšanjem ali kadar imajo hudo poslabšanje ali akutno slabšajočo astmo.

Med zdravljenjem z zdravilom Flutiform K-Haler se lahko pojavijo resni, z astmo povezani neželeni učinki in poslabšanja. Bolnikom je treba naročiti, naj nadaljujejo zdravljenje, vendar naj se posvetujejo z zdravnikom, če simptomi astme po uvedbi zdravila Flutiform K-Haler ostanejo nenadzorovani ali se poslabšajo.

Zdravilo Flutiform K-Haler se ne sme uporabljati kot zdravilo prve izbire za zdravljenje astme.

Če je za lajšanje astme potrebna vedno večja uporaba kratkodelujočih bronhodilatatorjev, če kratkodelujoči bronhodilatatorji postanejo manj učinkoviti ali neučinkoviti ali če simptomi astme vztrajajo, mora zdravnik čim prej pregledati bolnika, saj lahko to kaže na poslabšanje nadzora astme, kar zahteva spremembo zdravljenja.

Nenadno in napredujoče poslabšanje nadzora astme je lahko smrtno nevarno, zato je treba pri bolniku opraviti nujno zdravniško oceno. Razmisliti je treba o povečanju zdravljenja s kortikosteroidi. Kadar se s trenutnim odmerkom zdravila Flutiform K-Haler ne doseže zadostnega nadzora astme, mora bolnika znova pregledati zdravnik. Razmisliti je treba o dodatnem zdravljenju s kortikosteroidi.

Ko so simptomi astme nadzorovani, je treba razmisliti o postopnem zmanjševanju odmerka zdravila Flutiform K-Haler. Pomembno je redno ocenjevanje bolnikov med zmanjševanjem odmerka. Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti odmerek zdravila Flutiform K-Haler (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z astmo se zdravljenje z zdravilom Flutiform K-Haler ne sme nenadoma prekiniti, saj lahko to povzroči poslabšanje. Zmanjševanje odmerka med zdravljenjem mora nadzorovati zdravnik, ki je predpisal zdravilo.

Poslabšanje kliničnih simptomov astme je lahko posledica akutne bakterijske okužbe dihal, zato bo morda potrebno zdravljenje z ustreznimi antibiotiki, povečan odmerek inhalacijskih kortikosteroidov in kratek cikel peroralnih kortikosteroidov. Kot reševalno zdravilo je treba uporabiti hitrodelujoči inhalacijski bronhodilatator. Kot vsa inhalacijska zdravila, ki vsebujejo kortikosteroide, je treba zdravilo Flutiform K-Haler previdno uporabljati pri bolnikih s pljučno tuberkulozo, neaktivno tuberkulozo ali glivičnimi, virusnimi ali drugimi okužbami dihal. Vse te okužbe je treba vedno ustrezno zdraviti, če se uporablja zdravilo Flutiform K-Haler.

Zdravilo Flutiform K-Haler je treba previdno uporabljati pri bolnikih s hipertiroidizmom, feokromocitomom, sladkorno boleznijo, nepopravljeno hipokaliemijo ali bolnikih s predispozicijo za nizke ravni kalija v serumu, obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo, idiopatsko subvalvularno aortno stenozo, hudo

hipertenzijo, anevrizmo ali druge hude srčno-žilne motnje, kot so ishemična srčna bolezen, srčne aritmije ali hudo srčno popuščanje.

Morebitno resna hipokaliemija je lahko posledica velikih odmerkov agonistov β_2 -adrenergičnih receptorjev. Sočasno zdravljenje z agonisti β_2 -adrenergičnih receptorjev in zdravili, ki lahko povzročijo hipokaliemijo ali povečajo hipokaliemični učinek, npr. derivati ksantina, steroidi in diuretiki, lahko poveča morebitni hipokaliemični učinke agonista β_2 -adrenergičnih receptorjev. Posebna previdnost je priporočljiva pri nestabilni astmi s spremenljivo uporabo reševalnih bronhodilatatorjev, akutni astmi, pri kateri se lahko povezana tveganja okrepijo s hipoksijo, in drugih stanjih, kadar je povečana verjetnost za neželene učinke hipokaliemije. Pri teh okoliščinah je priporočljivo spremljati ravni kalija v serumu.

Pri zdravljenju bolnikov z obstoječim podaljšanjem intervala QTc je potrebna previdnost. Samostojni formoterol lahko povzroči podaljšanje intervala QTc.

Kot pri vseh agonistih β_2 -adrenergičnih receptorjev je treba pri sladkornih bolnikih razmisliti o dodatnih kontrolah ravni sladkorja v krvi.

Pri prehodu bolnika na zdravljenje z zdravilom Flutiform K-Haler je treba biti previden, predvsem če obstaja razlog za sum, da je delovanje nadledvične žleze zaradi predhodnega sistemskega zdravljenja s steroidi poslabšano.

Tako kot pri zdravljenju z drugimi inhalacijskimi zdravili se lahko pojavi paradokсни bronhospazem, ki se kaže s takojšnjim povečanjem piskajočega in težkega dihanja po uporabi odmerka. Paradokсни bronhospazem se odzove na hitrodelujoč inhalacijski bronhodilatator in ga je treba zdraviti nemudoma. Uporabo zdravila Flutiform K-Haler je treba takoj prekiniti, oceniti bolnika in po potrebi uvesti druge oblike zdravljenja.

Pri uporabi sistemskih in topičnih kortikosteroidov se lahko pojavijo motnje vida. Če ima bolnik simptome, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, je treba razmisliti o napotitvi bolnika k oftalmologu, ki bo ocenil morebitne vzroke, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po uporabi sistemskih in topičnih kortikosteroidov.

Sistemski učinki se lahko pojavijo pri vseh inhalacijskih kortikosteroidih, zlasti pri velikih odmerkih, predpisanih za daljše obdobje. Pojav teh učinkov je veliko manj verjeten kot pri peroralnih kortikosteroidih. Možni sistemski učinki vključujejo Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, supresijo nadledvične žleze, zaviranje rasti pri otrocih in mladostnikih, zmanjšanje kostne gostote, katarakto, glavkom in redkeje vrsto duševnih ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, tesnobo, depresijo ali agresijo (zlasti pri otrocih). Pomembno je torej, da zdravnik bolnika redno pregleduje in da se odmerek inhalacijskega kortikosteroida zmanjša do najmanjšega odmerka, ki še zagotavlja učinkovit nadzor astme.

Dolgotrajno zdravljenje bolnikov z velikimi odmerki inhalacijskih kortikosteroidov lahko povzroči supresijo nadledvične žleze in akutno adrenalno krizo. Otroci in mladostniki <16 let, ki jemljejo velike odmerke flutikazonpropionata (običajno ≥ 1000 mikrogramov/dan) so lahko še posebej izpostavljeni temu tveganju. Zelo redko so poročali tudi o primerih supresije nadledvične žleze in akutne adrenalne krize pri bolnikih, ki so se zdravili s flutikazonpropionatom v odmerkih od 500 do < 1.000 mikrogramov. Okoliščine, v katerih lahko pride do akutne adrenalne krize, vključujejo travmo, kirurški poseg, okužbo ali kakršno koli nenadno zmanjšanje odmerka. Simptomi so običajno nejasni in lahko vključujejo anoreksijo, bolečino v trebuhu, hujšanje, utrujenost, glavobol, navzeo, bruhanje, hipotenzijo, zmanjšano stopnjo zavesti, hipoglikemijo in epileptične napade. Med obdobjem stresa ali načrtovanega kirurškega posega bo morda potrebno dodatno zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi.

Zaradi koristi zdravljenja z inhalacijskim flutikazonpropionatom se zmanjša potreba po zdravljenju s peroralnimi steroidi. Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili s peroralnimi kortikosteroidi, pa lahko tveganje za okvarjeno adrenalno rezervo traja še znaten čas. Tveganje obstaja tudi pri bolnikih, ki so v preteklosti nujno potrebovali zdravljenje z velikimi odmerki kortikosteroidov. Tako možnost rezidualne okvare je treba

vedno upoštevati pri urgentnih in načrtovanih okoliščinah, ki lahko izzovejo stres. Morda bo potrebno ustrezno kortikosteroidno zdravljenje. Pred načrtovanimi posegi bo o obsegu okvare nadledvične žleze morda potrebno pridobiti mnenje specialista. Pri morebitno okvarjenem delovanju nadledvične žleze je treba redno spremljati delovanje osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (HPA).

Večje tveganje za pojav sistemskih neželenih učinkov obstaja pri uporabi flutikazonpropionata v kombinaciji z drugimi močnimi zaviralci CYP3A (glejte poglavje 4.5).

Bolnike je treba poučiti, da je uporaba tega inhalatorja s fiksno kombinacijo del profilaktičnega zdravljenja, zato ga je treba za optimalno korist uporabljati redno, tudi če so brez simptomov.

Ker se frakcije flutikazona in formoterola, ki dosežejo sistemsko cirkulacijo, primarno izločajo z jetrno presnovo, je mogoče pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pričakovati povečano izpostavljenost.

Bolnike je treba obvestiti, da zdravila Flutiform K-Haler vsebuje zelo majhno količino etanola (približno 1,00 mg na potisk), vendar je ta količina etanola zanemarljiva in ne predstavlja tveganja za bolnike.

Pediatrična populacija

Priporočljivo je redno spremljanje telesne višine otrok, ki se dolgotrajno zdravijo z inhalacijskimi kortikosteroidi. Če je rast upočasnjena, je treba znova oceniti zdravljenje s ciljem zmanjšanja odmerka inhalacijskega kortikosteroida do najmanjšega odmerka, ki še zagotavlja učinkovit nadzor astme, če je to mogoče. Poleg tega je treba razmisliti o napotitvi bolnika k pediatričnemu pulmologu.

Med možnimi sistemskimi neželenimi učinki, o katerih so poročali pri posameznih učinkovinah zdravila Flutiform K-Haler, so Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, supresija nadledvične žleze in upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih. Pri otrocih lahko pride tudi do tesnobe, motenj spanja in vedenjskih sprememb, vključno s hiperaktivnostjo in razdražljivostjo (glejte poglavje 4.8).

Klinični podatki za uporabo te fiksne kombinacije pri otrocih mlajših od 12 let, so na voljo samo pri uporabi inhalatorja, sproženega s pritiskom. Torej se inhalatorja, sproženega z vdihom, zdravila Flutiform K-Haler NE priporoča za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 let, dokler ne bo na voljo več podatkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Uradnih študij medsebojnega delovanja z zdravilom Flutiform K-Haler niso izvedli.

Zdravilo Flutiform K-Haler vsebuje nefarmakološke ravni natrijevega kromoglikata. Bolniki ne smejo prekiniti jemanja nobenih zdravil, ki vsebujejo kromoglikat.

Flutikazonpropionat, posamezna učinkovina zdravila Flutiform K-Haler, je substrat CYP 3A4. Pričakovati je, da bo sočasno zdravljenje z zaviralci CYP3A (npr. ritonavirjem, atazanavirjem, klaritromicinom, indinavirjem, itraconazolom, nelfinavirjem, sakvinavirjem, ketokonazolom, telitromicinom, kobicistatom) povečalo tveganje sistemskih neželenih učinkov. Kombinaciji se je treba izogibati, razen če so koristi večje od povečanega tveganja sistemskih neželenih učinkov zaradi kortikosteroidov, pri čemer pa je treba bolnike spremljati glede sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov.

Spremembe EKG in/ali hipokaliemija, ki so lahko posledica uporabe diuretikov, ki ne varčujejo s kalijem (kot so diuretiki zanke ali tiazidni diuretiki), se lahko akutno poslabšajo zaradi agonistov β -adrenergičnih receptorjev, predvsem kadar se preseže priporočeni odmerek agonista β -adrenergičnih receptorjev. Čeprav klinični pomen teh učinkov ni znan, se pri sočasni uporabi agonista β -adrenergičnih receptorjev in diuretikov, ki ne varčujejo s kalijem, svetuje previdnost. Derivati ksantina in glukokortikoidi lahko dodajo k morebitnemu hipokaliemičnemu učinku agonistov β -adrenergičnih receptorjev.

Poleg tega lahko L-dopa, L-tiroksin, oksitocin in alkohol poslabšajo toleranco srca za simpatikomimetike β_2 .

Sočasno zdravljenje z zaviralci monoamin-oksidade, vključno z učinkovinami s podobnimi lastnostmi, kot sta furazolidon in prokarbazin, lahko povzroči hipertenzivne reakcije.

Pri bolnikih, ki prejemajo sočasno anestezijo s halogeniranimi ogljikovodiki, obstaja povečano tveganje aritmij.

Sočasna uporaba drugih β -adrenergičnih učinkovin ima lahko aditiven učinek.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z glikozidi digitalisa, lahko hipokaliemija poveča tveganje aritmij.

Kot pri drugih agonistih β_2 -adrenergičnih receptorjev je treba formoterolfumarat uporabljati previdno pri bolnikih, ki se zdravijo s tricikličnimi antidepresivi ali zaviralci monoamin-oksidade ter v obdobju dveh tednov po prenehanju njihove uporabe in drugimi zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT_c, kot so antipsihotiki (vključno s fenotiazini), kinidin, dizopiramid, prokainamid in antihistaminiki. Zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT_c, lahko povečajo tveganje ventrikularnih aritmij (glejte poglavje 4.4).

Če je treba po kateri koli poti uporabiti dodatna adrenergična zdravila, je to treba izvajati previdno, saj so lahko farmakološko predvidljivi simpatični učinki formoterola okrepljeni.

Kadar se antagonisti beta-adrenergičnih receptorjev (β -blokatorji) in formoterolfumarat uporabljajo sočasno, lahko zavirajo učinek drug drugega. Antagonisti beta-adrenergičnih receptorjev lahko pri bolnikih z astmo povzročijo tudi hud bronhospazem. Zato bolnikov z astmo običajno ne smemo zdraviti z antagonisti β -adrenergičnih receptorjev, kar vključuje β -blokatorje, ki se uporabljajo kot kapljice za oko za zdravljenje glavkoma. Vendar v nekaterih okoliščinah, na primer pri profilaksi po miokardnem infarktu, morda pri bolnikih z astmo ne bo na voljo nobena druga sprejemljiva oblika zdravljenja, razen uporabe β -blokatorjev. V tem primeru je treba razmisliti o uporabi kardioselektivnih antagonistov β -adrenergičnih receptorjev, vendar jih je treba uporabljati previdno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi flutikazonpropionata in formoterolfumarata kot samostojnih učinkovin, v kombinaciji iz ločenih inhalatorjev ali v tej fiksni kombinaciji zdravila Flutiform K-Haler pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljive učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba zdravila Flutiform K-Haler med nosečnostjo ni priporočljiva. Predpisati se sme samo, če je pričakovana korist za mater večja od kakršnega koli morebitnega tveganja za plod. V tem primeru je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek, ki je potreben za vzdrževanje zadostnega nadzora astme.

Zaradi morebitnega vpliva agonista β -adrenergičnih receptorjev na krčljivost maternice je treba uporabo zdravila Flutiform K-Haler za obravnavo astme med porodom omejiti na bolnice, pri katerih so koristi večje od tveganj.

Dojenje

Ni znano, ali se flutikazonpropionat ali formoterolfumarat izločata v materino mleko. Tveganja za dojene novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z zdravilom Flutiform K-Haler, upoštevajoč koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Podatkov o učinkih na plodnost po uporabi zdravila Flutiform K-Haler ni. Študije na živalih po uporabi posameznih učinkovin v klinično pomembnih odmerkih niso pokazale učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Flutiform K-Haler nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki so bili med kliničnim razvojem povezani z zdravilom Flutiform K-Haler, so navedeni v spodnji preglednici po organskih sistemih. Naslednje kategorije pogostnosti so osnova za razvrstitev neželenih učinkov kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	oralna kandidoza oralne glivične okužbe sinuzitis	redki
Presnovne in prehranske motnje	hiperglikemija	redki
Psihiatrične motnje	motnje spanja, vključno z nespečnostjo	občasni
	nenormalne sanje agitacija	redki
	psihomotorična hiperaktivnost, tesnoba, depresija, agresija, vedenjske spremembe (predvsem pri otrocih)	neznana
Bolezni živčevja	glavobol tremor omotica	občasni
	disgevizija	redki
Očesne bolezni	zamegljen vid	neznana
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtočlavičica	redki
Srčne bolezni	palpitacije ventrikularne ekstrasistole	občasni
	angina pectoris tahikardija	redki
Žilne bolezni	hipertenzija	redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	poslabšanje astme hripavost draženje žrela	občasni
	dispneja kašelj	redki
Bolezni prebavil	suha usta	občasni
	diareja dispepsija	redki

Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	občasni
	pruritus	redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični spazmi	redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	periferni edem astenija	redki

Tako kot pri zdravljenju z drugimi inhalacijskimi zdravili se lahko pojavi paradokсни bronhospazem, ki se kaže s takojšnjim povečanjem piskajočega in težkega dihanja po uporabi odmerka. Paradokсни bronhospazem se odzove na hitro delujoč inhalacijski bronhodilatator in ga je treba zdraviti nemudoma. Uporabo zdravila Flutiform K-Haler je treba takoj prekiniti, oceniti bolnika in po potrebi uvesti druge oblike zdravljenja.

Ker zdravilo Flutiform K-Haler vsebuje flutikazonpropionat in formoterolfumarat, se lahko pojavi enak vzorec neželenih učinkov, o kakršnih so poročali pri teh učinkovinah. Naslednji neželeni učinki so povezani s flutikazonpropionatom in formoterolfumaratom, vendar jih niso opazili med kliničnim razvojem zdravila Flutiform K-Haler:

Flutikazonpropionat: preobčutljivostne reakcije, vključno z urtikarijo, pruritusom, angioedemom (večinoma obraznim in orofaringealnim), anafilaktičnimi reakcijami. Pojavijo se lahko sistemski učinki inhalacijskih kortikosteroidov, zlasti pri velikih odmerkih, predpisanih za daljše obdobje. Ti lahko vključujejo Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, supresijo nadledvične žleze, zaviranje rasti pri otrocih in mladostnikih, zmanjšanje kostne gostote, katarakto, glavkom, kontuzijo, kožno atrofijo ter dovzetnost za okužbe. Poslabšana je lahko sposobnost prilagajanja na stres. Vendar je manj verjetno, da se bodo opisani sistemski učinki pojavili pri inhalacijskih kortikosteroidih kot pri peroralnih kortikosteroidih. Dolgotrajno zdravljenje z velikimi odmerki inhalacijskih kortikosteroidov lahko povzroči klinično pomembno supresijo nadledvične žleze in akutno adrenalno krizo. Med obdobjem stresa (travme, kirurškega posega, okužbe) bo morda potrebno dodatno zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi.

Formoterolfumarat: preobčutljivostne reakcije (vključno s hipotenzijo, urtikarijo, angionevrotskim edemom, pruritusom, eksantemom), podaljšanje intervala QTc, hipokaliemija, navzea, mialgija, povišane ravni laktata v krvi. Zdravljenje z agonistom β_2 -adrenergičnih receptorjev, kot je formoterol, lahko povzroči povišane ravni insulina, prostih maščobnih kislin, glicerola in ketonskih teles v krvi.

O preobčutljivostnih reakcijah so poročali pri bolnikih, ki so kot učinkovino uporabljali inhalacijski natrijev kromoglikat. Ker zdravilo Flutiform K-Haler vsebuje samo majhno koncentracijo natrijevega kromoglikata kot pomožne snovi, ni znano, ali so preobčutljivostne reakcije odvisne od odmerka.

V malo verjetnem primeru preobčutljivostne reakcije na zdravilo Flutiform K-Haler je treba zdravljenje uvesti skladno s standardnim zdravljenjem za katero koli drugo preobčutljivostno reakcijo, kar lahko vključuje uporabo antihistaminikov in drugih oblik zdravljenja, kot je potrebno. Zdravilo Flutiform K-Haler bo morda treba takoj ukiniti in po potrebi uvesti drugo zdravljenje astme.

Hripavost in kandidoza se lahko lajšata z grgranjem ali splakovanjem ust z vodo ali umivanjem zob po uporabi zdravila. Simptomatska kandidoza se lahko zdravi s topičnimi antimikotiki, medtem ko se zdravljenje z zdravilom Flutiform K-Haler nadaljuje.

Pediatrična populacija

Med možnimi sistemskimi neželenimi učinki, o katerih so poročali pri posameznih učinkovinah zdravila Flutiform K-Haler, so Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, supresija nadledvične žleze in upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih. Pri otrocih lahko pride tudi do tesnobe, motenj spanja in vedenjskih sprememb, vključno s hiperaktivnostjo in razdražljivostjo. Študije, izvedene z inhalatorjem, sproženim s pritiskom, s fiksnim odmerkom flutikazonpropionata in formoterolfumarata, so pokazale

podoben profil varnosti in tolerance kot monoterapija s flutikazonom pri otrocih, starih 5–12 let, in kot uporaba kombinacije flutikazon/salmeterol pri otrocih, starih 4–12 let. Dolgotrajno 6-mesečno zdravljenje z inhalatorjem, sproženim s pritiskom, pri otrocih ni pokazalo nobenega zaviranja rasti ali supresije nadledvične žleze. Druga farmakodinamična študija pri otrocih je pokazala podoben učinek na hitrost rasti spodnjega dela noge, merjeno s knemometrijo, po zdravljenju z inhalatorjem, sproženim s pritiskom, kot pri 2-tedenski monoterapiji s flutikazonom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju zdravila Flutiform K-Haler iz kliničnih preskušanj ni, spodaj pa so navedeni podatki o prevelikem odmerjanju posameznih učinkovinah:

Formoterolfumarat:

Preveliko odmerjanje formoterola bi najverjetneje povzročilo povečane učinke, ki so tudi sicer značilni za agoniste β_2 -adrenergičnih receptorjev; v tem primeru se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki: angina pektoris, hipertenzija ali hipotenzija, palpitacije, tahikardija, aritmija, podaljšan interval QT_c, glavobol, tremor, nervoza, mišični krči, suha usta, nespečnost, utrujenost, splošno slabo počutje, epileptični napadi, metabolna acidoza, hipokaliemija, hiperglikemija, navzea in bruhanje.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja formoterola vključuje prekinitve uporabe zdravila skupaj z ustreznim simptomatskim in/ali podpornim zdravljenjem. Razmisli se lahko o uporabi kardioselektivnih blokatorjev β -adrenergičnih receptorjev, pri čemer je treba upoštevati, da lahko ta zdravila povzročijo bronhospazem. Dokazi o koristnosti dialize pri prevelikem odmerjanju formoterola niso zadostni. Priporočljivo je spremljanje srca.

Če je treba zdravljenje z zdravilom Flutiform K-Haler prekiniti zaradi prevelikega odmerjanja agonista β -adrenergičnih receptorjev, je treba razmisliti o ustreznem nadomestnem zdravljenju s steroidi. Spremljati je treba ravni kalija v serumu, saj lahko pride do hipokaliemije. Razmisliti je treba o nadomeščanju kalija.

Flutikazonpropionat:

Akutno preveliko odmerjanje flutikazonpropionata običajno ne predstavlja klinične težave. Edini škodljivi učinek po vdihavanju velike količine zdravila v kratkem obdobju je supresija osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (HPA). Delovanje osi HPA se navadno povrne na normalno v nekaj dneh, kar se potrди z meritvami ravni kortizola v plazmi. Zdravljenje z inhalacijskim kortikosteroidom je treba nadaljevati s priporočenim odmerkom za nadzorovanje astme.

Poročali so o redkih primerih akutne adrenalne krize. Otroci in mladostniki < 16 let, ki uporabljajo velike odmerke flutikazonpropionata (običajno ≥ 1000 mikrogramov/dan), so lahko še posebej izpostavljeni temu tveganju. Simptomi so lahko nejasni (anoreksija, bolečina v trebuhu, hujšanje, utrujenost, glavobol, navzea, bruhanje in hipotenzija). Značilni simptomi adrenalne krize so zmanjšana stopnja zavesti, hipoglikemija in/ali epileptični napadi.

Po kronični uporabi zelo velikih odmerkov lahko pride do določene stopnje atrofije nadledvične skorje in supresije osi HPA. Morda bo potrebno spremljanje adrenalne rezerve. Morebitni sistemski učinki vključujejo Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, supresijo nadledvične žleze, zaviranje rasti pri otrocih in mladostnikih, zmanjšanje kostne gostote, katarakto ter glavkom (glejte poglavje 4.4).

Pri obravnavi kroničnega prevelikega odmerjanja bodo ob stresnih dogodkih morda potrebni peroralni ali sistemski kortikosteroidi. Vse bolnike s kroničnim prevelikim odmerjanjem je treba obravnavati, kot da so odvisni od steroidov in z ustreznim vzdrževalnim odmerkom sistema kortikosteroida. Po stabilizaciji je treba zdravljenje nadaljevati z inhalacijskim kortikosteroidom v priporočenem odmerku za nadzor simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, adrenergiki v kombinaciji s kortikosteroidi ali drugimi učinkovinami razen antiholinergikov

oznaka ATC: R03AK11

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Zdravilo Flutiform K-Haler vsebuje flutikazonpropionat in formoterolfumarat. Spodaj je mehanizem delovanja opisan ločeno za posamezni učinkovini. Ti zdravili predstavljata dva razreda zdravil (sintetični kortikosteroid in selektivni, dolgodelujoči agonist β_2 -adrenergičnih receptorjev). Kot pri drugih kombinacijah inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista β_2 -adrenergičnih receptorjev so pri zmanjšanju poslabšanj astme opazili aditivne učinke.

Flutikazonpropionat

Flutikazonpropionat je sintetični, trifluoriniran glukokortikoid z močnim protivnetnim delovanjem v pljučih, kadar se daje z inhaliranjem. Flutikazonpropionat zmanjša simptome in poslabšanja astme z manj neželenimi učinki kot pri sistemski uporabi kortikosteroidov.

Formoterolfumarat

Formoterol je dolgodelujoč, selektiven agonist β_2 -adrenergičnih receptorjev. Inhalacijski formoterolfumarat deluje lokalno v pljučih kot bronhodilatator. Bronhodilatacijski učinek nastopi hitro, v 1–3 minutah, po enkratnem odmerku pa traja najmanj 12 ur.

Zdravilo Flutiform K-Haler

V 12-tedenskih kliničnih preskušanjih pri odraslih in mladostnikih, v katerih so uporabljali inhalator, sprožen s pritiskom, je dodajanje formoterola flutikazonpropionatu izboljšalo simptome astme in delovanje pljuč ter zmanjšalo poslabšanja. Terapevtski učinek kombinacije flutikazonpropionata in formoterolfumarata je bil večji kot pri monoterapiji s flutikazonpropionatom. Dolgoročnih podatkov o primerjavi kombinacije flutikazonpropionata in formoterolfumarata s flutikazonpropionatom ni.

V 8-tedenskem kliničnem preskušanju je bil učinek na pljučno delovanje ob uporabi inhalatorja, sproženega s pritiskom, vsaj enak kot pri kombinaciji flutikazonpropionata in formoterolfumarata, kadar so ju dajali v ločenih inhalatorjih. Dolgoročni primerjalni podatki o inhalatorju sproženim s pritiskom, glede na flutikazonpropionat in formoterolfumarat niso na voljo. V preskušanjih, ki so trajalo do 12 mesecev in so vključevala odrasle ter mladostnike, ni bilo znakov oslabitve terapevtskih učinkov inhalatorja, sproženega s pritiskom.

Pri opazovanih dogodkih, ki so temeljili na simptomih, so bili pri inhalatorju, sproženim s pritiskom, opazni trendi odziva na odmerek, pri čemer so bile večje koristi velikega odmerka v primerjavi z majhnim odmerkom inhalatorja, sproženim s pritiskom, verjetnejše pri bolnikih s hujšo astmo.

Za primerjavo farmakokinetike in farmakodinamike flutikazonpropionata in formoterolfumarata v zdravilu Flutiform K-Haler ter inhalatorju, sproženim s pritiskom, (z nastavkom z masko ali brez njega) so izvedli farmokinetično/farmakodinamično študijo z enkratnim odmerkom. Farmakokinetični podatki iz te študije so razloženi v poglavju 5.2. V farmakodinamičnem delu študije so ocenjevali učinek formoterolfumarata, ki se dostavi z inhalatorjem, sproženim s pritiskom, na raven kalija v serumu, raven glukoze v serumu, srčni utrip, sistolični krvni tlak in diastolični krvni tlak. Pri vsakem od teh parametrov so ugotovili, da je imel formoterolfumarat, ki se dostavi z inhalatorjem, sproženim s pritiskom, učinke, katerih obseg ni bil klinično pomemben ter so bili vmes med učinki inhalatorja, sproženim s pritiskom, z nastavkom z masko ter brez njega.

Pediatrična populacija

V 12-tedenski, dvojno slepi študiji so 512 otrok, starih 5–12 let, naključno razporedili v skupine z inhalatorjem, sproženim s pritiskom, (2 vpiha 50/5 mikrogramov dvakrat na dan), flutikazonom/salmeterolom ali monoterapijo s flutikazonom. Inhalator, sprožen s pritiskom, (2 vpiha 50/5 mikrogramov dvakrat na dan) je bil boljši od monoterapije s flutikazonom in ni bil slabši od flutikazona/salmeterola. Izboljšanje pljučnega delovanja pri inhalatorju, sproženim s pritiskom, (2 vpiha 50/5 mikrogramov dvakrat na dan) je bilo dosledno boljše kot pri monoterapiji s flutikazonom.

V drugi 12-tedenski pediatrični študiji, ki je vključevala 6-mesečno podaljšano fazo, so 210 otrok, starih 4–12 let, zdravili z vzdrževalnim odmerkom inhalatorja, sproženega s pritiskom, (2 vpiha 50/5 mikrogramov dvakrat na dan) ali flutikazonom/salmeterolom. Po 12-tedenski študiji je bilo 208 bolnikov vključenih v 6-mesečno podaljšano fazo z eno skupino. Šestmesečno podaljšano fazo, med katero je bil inhalator, sprožen s pritiskom, varen ter so ga bolniki dobro prenašali, je končalo 205 bolnikov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Flutikazonpropionat:

Absorpcija

Po vpihu sistemska absorpcija flutikazonpropionata večinoma poteka skozi pljuča. Pokazali so, da je linearno povezana z odmerkom v razponu 500 do 2000 mikrogramov. Na začetku je absorpcija hitra, potem pa postane podaljšana.

Objavljene študije, v katerih so uporabili peroralno odmerjanje označenega in neoznačenega zdravila, so pokazale, da je absolutna peroralna sistemska biološka uporabnost flutikazonpropionata zanemarljiva (< 1 %) zaradi kombinacije nepopolne absorpcije iz prebavil in obsežne presnove prvega prehoda.

Porazdelitev

Po intravenski uporabi se flutikazonpropionat obsežno porazdeli po telesu. Prva faza porazdelitve flutikazonpropionata je hitra in enakomerna ter vključuje veliko topnost v maščobah in vezavo v tkivih. Povprečna prostornina porazdelitve je 4,2 l/kg. Povprečen delež flutikazonpropionata, ki se veže na humane beljakovine v plazmi, je 91 %. Flutikazonpropionat se šibko in reverzibilno veže na eritrocite, ne pride pa do pomembne vezave na humani transkortin.

Biotransformacija

Skupni očistek flutikazonpropionata je velik (povprečje 1093 ml/min), pri čemer ledvični očistek predstavlja manj kot 0,02 % skupnega očistka. Zelo velik delež očistka kaže na obsežen jetrni očistek. Edini presnovek, ki so ga opazili v obtoku človeka, je derivat flutikazonpropionata, 17 β -karboksilna kislina, ki se tvori prek poti podružnine izooblike P450 3A4 (CYP 3A4). Ta presnovek ima v primerjavi z izvorno učinkovino *in vitro* manjšo afiniteto (približno 1/2000) za glukokortikoidni receptor humanega pljučnega citozola. Drugih presnovkov, ki so jih opazili *in vitro* z uporabo kulture humanih jetrnih celic, pri človeku niso zaznali.

Izločanje

87–100 % peroralnega odmerka se izloči z blatom, do 75 % kot izvorna učinkovina. Prisoten je tudi neaktivni glavni presnovek.

Po intravenskem odmerjanju je flutikazonpropionat pokazal poliekspencialno kinetiko in terminalni razpolovni čas izločanja približno 7,8 ure. Manj kot 5 % radiološko označenega odmerka se izloči z urinom v obliki presnovkov, preostanek pa se izloči z blatom kot izvorna učinkovina in presnovki.

Formoterolfumarat:

Podatke o farmakokinetiki formoterola v plazmi so zbrali pri zdravih prostovoljcih po vpihu odmerkov, večjih kot priporočen razpon, in pri bolnikih s KOPB po vpihu terapevtskih odmerkov.

Absorpcija

Po vpihu enkratnega odmerka 120 mikrogramov formoterolfumarata pri zdravih prostovoljcih se je formoterol hitro absorbiral v plazmo, kjer je dosegel največjo koncentracijo 91,6 pg/ml v 5 minutah po vpihu. Pri bolnikih s KOPB, ki so se 12 tednov zdravili z 12 ali 24 mikrogrami formoterolfumarata dvakrat na dan, je bil po 10 minutah po vpihu razpon koncentracije formoterola v plazmi od 4,0 do 8,9 pg/ml, po 2 urah 8,0 in po 6 urah 17,3 pg/ml.

Študije, v katerih so preučevali kumulativno izločanje formoterola in/ali njegovih (RR)- in (SS)-enantiomerov v urinu po vpihu suhega praška (12–96 mikrogramov) ali formulacij v obliki aerosola (12–96 mikrogramov), so pokazale, da se je absorpcija večala linearno glede na odmere.

Po 12-tedenski uporabi 12 mikrogramov ali 24 mikrogramov formoterola v obliki praška dvakrat na dan se je izločanje nespremenjenega formoterola v urinu pri odraslih bolnikih z astmo povečalo za 63–73 %, pri odraslih bolnikih s KOPB za 19–38 %, pri otrocih pa za 18–84 %, kar kaže na zmerno in samoomejujoče kopičenje formoterola v plazmi po večkratnem odmerjanju.

Porazdelitev

Vezava formoterola na beljakovine v plazmi je od 61 do 64 % (34 % ga je vezanega na albumin).

V območju koncentracij, doseženih s terapevtskimi odmerki, ni prišlo do saturacije mest vezave. Koncentracije formoterola, uporabljene za ocenjevanje vezave na beljakovine v plazmi, so bile večje kot koncentracije v plazmi po vpihu enkratnega 120-mikrogramskega odmerka.

Biotransformacija

Formoterol se v veliki meri presnovi, pri čemer je glavna pot biotransformacije neposredna glukuronidacija, ki ji sledita O-demetilacija in nadaljnja glukuronidacija. Manjše poti vključujejo sulfatno konjugacijo formoterola in deformilacijo, ki ji sledi sulfatna konjugacija. Več izoenzimov katalizira glukuronidacijo (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 in 2B15) ter O-demetilacijo (CYP 2D6, 2C19, 2C9 in 2A6) formoterola, zato je posledični potencial za metabolno medsebojno delovanje med zdravili majhen. Formoterol v terapevtsko pomembnih koncentracijah ni zaviral izoenzimov citokroma P450. Kinetika formoterola po enkratnem in večkratni uporabi je podobna, kar ne kaže na samodejno indukcijo ali zaviranje presnove.

Izločanje

Pri bolnikih z astmo in KOPB, ki so jih 12 tednov zdravili z 12 mikrogrami formoterolfumarata dvakrat na dan, so približno 10 % odmerka odkrili v urinu v obliki nespremenjenega formoterola, pri odmerku 24 mikrogramov dvakrat na dan pa 7 %. Pri otrocih z astmo so po večkratnem odmerjanju 12 in 24 mikrogramov v urinu odkrili približno 6 % odmerka v obliki nespremenjenega formoterola. Po enkratnih odmerkih (12 do 24 mikrogramov) so pri zdravih prostovoljcih (R,R)- in (S,S)-enantiomeri predstavljali 40 % deleža nespremenjenega formoterola v urinu, po enkratnih in večkratnih odmerkih pri bolnikih z astmo pa 60 %.

Po enkratnem peroralnem odmerku ³H-formoterola so 59–62 % odmerka odkrili v urinu, 32–34 % pa v blatu. Ledvični očistek formoterola je 150 ml/min.

Podatki o kinetiki formoterola v plazmi in hitrosti izločanja z urinom po vpihu pri zdravih prostovoljcih kažejo na dvofazno izločanje, pri čemer sta terminalna razpolovna časa izločanja (R, R)- in (S, S)-enantiomerov 13,9 oziroma 12,3 ure. Do največjega izločanja pride hitro, v 1,5 ure.

Približno 6,4–8 % odmerka so odkrili v urinu v obliki nespremenjenega formoterola, pri čemer so (R, R)- in (S, S)-enantiomeri prispevali 40 % oziroma 60 %.

Zdravilo Flutiform K-Haler – (kombinacija flutikazonpropionata/formoterolfumarata)

Za raziskovanje farmakokinetike flutikazonpropionata in formoterolfumarata v zdravilu Flutiform K-Haler so izvedli dve farmakokinetični študiji z enkratnim odmerkom. V prvi študiji so primerjali pljučno biološko uporabnost flutikazonpropionata in formoterolfumarata v zdravilu Flutiform K-Haler ali inhalatorju, sproženim s pritiskom, (z nastavkom z masko ali brez njega), pri tem pa so uporabili metodo ogljikovega bloka za preprečevanje absorpcije formoterola iz prebavil. V drugi študiji so primerjali skupno sistemsko biološko uporabnost flutikazonpropionata in formoterolfumarata v zdravilu Flutiform K-Haler ali inhalatorju, sproženim s pritiskom (z nastavkom z masko ter brez njega), vanjo pa so vključili farmakodinamično primerjalno fazo, če ni bilo mogoče pokazati farmakokinetične enakovrednosti za katero koli od učinkovin.

Ti študiji sta pokazali, da je pljučna biološka uporabnost flutikazonpropionata in skupna sistemska izpostavljenost flutikazonpropionatu z uporabo zdravila Flutiform K-Haler med vrednostma, ki so ju pridobili z uporabo inhalatorja, sproženega s pritiskom, z uporabo nastavka z masko ter brez uporabe nastavka. Pljučna biološka uporabnost formoterola je pri uporabi zdravila Flutiform K-Haler večja kot pri uporabi inhalatorja, sproženega s pritiskom, ter enaka kot pri uporabi inhalatorja, sproženega s pritiskom, skupaj z nastavkom z masko. Skupna sistemska izpostavljenost formoterolu v zdravilu Flutiform K-Haler je podobna kot pri uporabi inhalatorja, sproženega s pritiskom (čeprav bioekvivalenca ni bila potrjena) ter večja kot pri uporabi inhalatorja, sproženega s pritiskom skupaj z nastavkom z masko (kar izključuje znatno peroralno absorpcijo formoterola). Ti podatki skupaj s farmakodinamičnimi podatki o varnosti (glejte poglavje 5.1) kažejo, da bo imelo zdravilo Flutiform K-Haler profil učinkovitosti in varnosti, skladen s profilom inhalatorja sproženega s pritiskom, ki vsebuje flutikazonpropionat in formoterolfumarat, z uporabo nastavka z masko ter brez uporabe nastavka.

Farmakokinetične enakovrednosti med zdravilom Flutiform K-Haler in samostojnima učinkovinama, ki ju vsebuje, niso pokazali. Dolgoročni primerjalni podatki za zdravilo Flutiform K-Haler v primerjavi s flutikazonpropionatom in formoterolfumaratom niso na voljo (glejte poglavje 5.1).

Absorpcija

Zdravilo Flutiform K-Haler – flutikazonpropionat

Po vpihu 250-mikrogramskega odmerka flutikazonpropionata z 2 potiskoma zdravila Flutiform K-Haler 125 mikrogramov/5 mikrogramov pri zdravih prostovoljcih, ki so dobili predhodni ogljikov blok, se je flutikazonpropionat hitro absorbiral v plazmo, pri čemer se je povprečna največja koncentracija flutikazona 25,0 pg/ml v plazmi pojavila približno 1,3 ure po vpihu.

Po vpihu 250-mikrogramskega odmerka flutikazonpropionata z 2 potiskoma zdravila Flutiform K-Haler 125 mikrogramov/5 mikrogramov pri zdravih prostovoljcih se je flutikazonpropionat hitro absorbiral v plazmo, pri čemer se je povprečna največja koncentracija flutikazona 17,6 pg/ml v plazmi pojavila približno 1,25 ure po vpihu.

Zdravilo Flutiform K-Haler – formoterolfumarat

Po vpihu 10-mikrogramskega odmerka formoterolfumarata z 2 potiskoma zdravila Flutiform K-Haler 125 mikrogramov/5 mikrogramov pri zdravih prostovoljcih, ki so dobili predhodni ogljikov blok, se je povprečna največja koncentracija formoterola 7,8 pg/ml v plazmi pojavila približno 6 minut po vpihu, kar predstavlja biološko uporabnost formoterolfumarata pri absorpciji v pljučih.

Po vpihu 10-mikrogramskega odmerka formoterolfumarata z 2 potiskoma zdravila Flutiform K-Haler 125 mikrogramov/5 mikrogramov pri zdravih prostovoljcih se je povprečna največja koncentracija formoterola 6,0 pg/ml v plazmi pojavila približno 10 minut po vpihu, kar predstavlja biološko uporabnost formoterolfumarata pri absorpciji v pljučih in prebavilih.

Porazdelitev

Trenutno ni podatkov o vezavi na beljakovine v plazmi, specifičnih za flutikazonpropionat ali formoterolfumarat iz zdravila Flutiform K-Haler.

Biotransformacija

Trenutno ni podatkov o presnovi flutikazonpropionata ali formoterolfumarata, ki se specifično nanašajo na vpih zdravila Flutiform K-Haler.

Izločanje

Flutikazonpropionat

Po vpihu 2 potiskov zdravila Flutiform K-Haler 125 mikrogramov/5 mikrogramov ima flutikazonpropionat terminalni razpolovni čas izločanja približno 13 h.

Formoterolfumarat

Po vpihu 2 potiskov zdravila Flutiform K-Haler 125 mikrogramov/5 mikrogramov ima formoterolfumarat terminalni razpolovni čas izločanja približno 9,2 h.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost, ki so jo opazili v študijah na živalih s formoterolfumaratom in flutikazonpropionatom, ki so ju dajali v kombinaciji ali ločeno, je večinoma vključevala učinke, povezane s čezmerno farmakološko aktivnostjo. Učinki na srčno-žilni sistem so povezani z uporabo formoterola in so vključevali hiperemijo, tahikardijo, aritmije ter miokardne lezije. Pri uporabi kombinacije niso opazili povečanja toksičnosti ali povečanja pojavnosti nepričakovanih izsledkov.

Študije razmnoževanja na podganah in kuncih s formoterolfumaratom in flutikazonpropionatom so potrdile znane učinke posameznih učinkovin na zarodek in plod, vključno z upočasnitvijo rasti ploda, nepopolno osifikacijo, smrtnostjo zarodka, palatoshizo, edemom ter kostnimi spremembami. Te učinke so opazili pri manjši izpostavljenosti, kot se pričakuje pri največjem priporočenem kliničnem odmerku. Pri zelo veliki sistemski izpostavljenosti formoterolu so opazili nekoliko zmanjšano plodnost pri podganjih samcih.

Formoterolfumarat in flutikazonpropionat nista bila genotoksična pri standardnih testih *in vitro* ter *in vivo*, kadar so ju testirali kot posamezni učinkovini. S kombinacijo niso izvedli študij kancerogenosti. Pri flutikazonpropionatu niso ugotovili kancerogenega potenciala. V rodilih mišjih in podganjih samic so po uporabi formoterola opazili rahlo povečanje incidence benignih tumorjev. Ta učinek se obravnava kot učinek razreda zdravil pri glodavcih po dolgotrajni izpostavljenosti velikim odmerkom agonistov β_2 -adrenergičnih receptorjev in ne kaže na morebitno tveganje kancerogenosti pri človeku.

Predklinične študije s HFA 227 na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev kromoglikat
brezvodni etanol
apafluran HFA 227

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti po odprtju: 3 mesece po odprtju vrečke iz folije.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte. Če je inhalator izpostavljen pogojem zamrzovanja, je treba bolniku svetovati, naj počaka 30 minut, da se inhalator segreje na sobno temperaturo, in pred uporabo enkrat sproži inhalator (glejte poglavje 4.2).

Kovinski vsebnik vsebuje tekočino pod tlakom. Ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C. Vsebnika ne predrite, prelomite ali zažgite, tudi ko je očitno prazen.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

120 potiskov na inhalator

Sprožilnik, sprožen z vdihom (inhalator, sprožen z vdihom), je blede siv z vgrajenim indikatorjem odmerka in oranžnim pokrovom za ustnik. Suspenzija je v aluminijastem vsebniku pod tlakom, ki ima standardni merilni ventil. Kovinski vsebnik je zatesnjen znotraj sprožilnika, sproženega z vdihom, z nameščenim pokrovom za ustnik (oba izdelana iz polipropilena) in vgrajenim indikatorjem odmerka, ki prikazuje število preostalih potiskov. Vsak vsebnik omogoča 120 potiskov. Sestavljen inhalator je v vrečki iz aluminjaste večplastne folije in kartonasti škatli.

Velikost pakiranj:

1 inhalator (120 potiskov)

veliko pakiranje 3 x 1 inhalator (120 potiskov)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Za podrobna navodila o uporabi zdravila glejte poglavje 4.2.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.
Wiedner Gürtel 13, Turm 24, OG 15,
1100 Dunaj,
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02747/007-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALŽANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. 9. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 4. 2020