

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Flutiform 125 mikrograma/5 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna odmjerena doza (doza koja izlazi iz ventila) sadrži:

125 mikrograma flutikazonpropionata i 5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata. To odgovara isporučenoj dozi (dozi koja se oslobađa iz aktivatora) od približno 115 mikrograma flutikazonpropionata i 4,5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan potisak sadrži 1 mg etanola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Stlačeni inhalat, suspenzija.

Spremnik sadrži bijelu do gotovo bijelu tekuću suspenziju. Spremnik je uložen u bijeli aktivator sa sivim ugrađenim pokazivačem doze i svjetlosivim zatvaračem nastavka za usta.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Ova kombinacija fiksnih doza flutikazonpropionata i formoterolfumarata (Flutiform) indicirana je za redovito liječenje astme kod koje je prikladna primjena kombiniranog lijeka (inhalacijskog kortikosteroida i dugodjelujućeg  $\beta_2$ -agonista):

- za bolesnike kojima bolest nije dovoljno dobro kontrolirana inhalacijskim kortikosteroidima i po potrebi inhalacijskim  $\beta_2$ -agonistom kratkog djelovanja
- ili
- za bolesnike kojima je bolest već dovoljno dobro kontrolirana inhalacijskim kortikosteroidom i dugodjelujućim  $\beta_2$ -agonistom.

Flutiform 125 mikrograma/5 mikrograma po potisku indiciran je za primjenu u odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Bolesnike će trebati poučiti pravilnoj uporabi inhalatora, a liječnik treba redovito ocjenjivati njihovu astmu kako bi se osiguralo da primaju Flutiform optimalne jačine i da se jačina lijeka mijenja isključivo po preporuci liječnika. Dozu treba titrirati do najmanje doze kojom se održava učinkovita

kontrola simptoma. Nakon što se postigne kontrola astme primjenom najmanje jačine lijeka Flutiform dvaput na dan, potrebno je ponovno ocijeniti liječenje i razmotriti treba li kod bolesnika smanjiti intenzitet liječenja prelaskom na primjenu samo inhalacijskog kortikosteroida. Opće je pravilo da dozu treba titrirati do najmanje doze kojom se održava učinkovita kontrola simptoma. Pri smanjivanju intenziteta liječenja izuzetno je važno redovito ocjenjivati stanje bolesnika.

Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Flutiform u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB). Flutiform se ne smije primjenjivati u bolesnika s KOPB-om.

Bolesnicima treba propisati onu jačinu lijeka Flutiform koja sadrži odgovarajuću dozu flutikazonpropionata prema težini bolesti. Napomena: Flutiform 50 mikrograma/5 mikrograma po potisku nije prikladan za odrasle i adolescente s teškom astmom. Liječnici koji propisuju lijek moraju znati da je u bolesnika s astmom flutikazonpropionat jednako djelotvoran kao neki drugi inhalacijski steroidi kada se primjenjuje u približno upola manjoj ukupnoj dnevnoj dozi (u mikrogramima). Ako su određenom bolesniku potrebne doze koje odstupaju od preporučenih režima doziranja, treba mu propisati odgovarajuće doze  $\beta_2$ -agonista i inhalacijskog kortikosteroida u zasebnim inhalatorima ili odgovarajuće doze samo inhalacijskog kortikosteroida.

Flutiform se isporučuje inhalatorom aerosola pri čijoj je uporabi potrebno istodobno pritisnuti aktivator i udahnuti (engl. *press-and-breathe*) te koji ima ugrađen pokazivač doze. Jedan inhalator sadrži najmanje 120 potisaka (60 doza).

#### Preporučena doza za odrasle i adolescente u dobi od 12 ili više godina:

Flutiform 125 mikrograma/5 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija – dvije inhalacije (udaha) dvaput na dan, obično ujutro i navečer.

Ako je bolesnicima astma dovoljno dobro kontrolirana, može ih se prebaciti na najmanju jačinu ovog kombiniranog lijeka (Flutiform 50 mikrograma/5 mikrograma po potisku). Bolesnikovu dozu treba titrirati do najmanje doze kojom se održava učinkovita kontrola simptoma.

#### Samo za odrasle:

Ako je kontrola astme i dalje loša, ukupna dnevna doza može se dodatno povećati primjenom najveće jačine ovog kombiniranog lijeka (Flutiform 250 mikrograma/10 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija) u dozi od dvije inhalacije (udaha) dvaput na dan. Ta je najveća jačina namijenjena samo za primjenu u odraslih; ne smije se koristiti u adolescenata u dobi od 12 ili više godina.

#### Djeca mlađa od 12 godina:

Nema dostupnih podataka o primjeni ove jačine lijeka Flutiform u djece. Iskustvo s primjenom u djece mlađe od 12 godina ograničeno je na najmanju jačinu (50 mikrograma/5 mikrograma) (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.3). Flutiform stlačeni inhalat, suspenzija u ovoj jačini

(125 mikrograma/5 mikrograma) ne preporučuje se za primjenu u djece mlađe od 12 godina;

**Flutiform 125 mikrograma/5 mikrograma po potisku ne smije se koristiti u toj dobnoj skupini.**

#### Posebne skupine bolesnika:

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika.

Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Flutiform u bolesnika s oštećenjem jetrene ili bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Liječnik mora redovito kontrolirati stanje tih bolesnika kako bi osigurao titraciju do najmanje doze kojom se održava učinkovita kontrola simptoma. Budući da se udjeli flutikazona i formoterola koji dopijaju u sistemsku cirkulaciju prvenstveno eliminiraju jetrenim metabolizmom, može se očekivati povećana izloženost u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

#### Opće informacije:

Monoterapija inhalacijskim kortikosteroidima prva je linija liječenja za većinu bolesnika. Flutiform nije namijenjen za početno liječenje blage astme. U bolesnika s teškom astmom potrebno je utvrditi

odgovarajuću dozu inhalacijskog kortikosteroida prije propisivanja lijeka s kombinacijom fiksnih doza.

Bolesnike treba upozoriti da za optimalan učinak Flutiform moraju koristiti svakodnevno, čak i kad nemaju simptoma.

Bolesnici koji primjenjuju Flutiform ne smiju ni zbog kojeg razloga koristiti dodatne dugodjelujuće  $\beta_2$ -agoniste. Ako se između primjene dviju doza pojave simptomi astme, za njihovo trenutačno ublažavanje potrebno je primijeniti kratkodjelujući inhalacijski  $\beta_2$ -agonist.

U bolesnika koji se trenutno liječe srednjim do visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida i u kojih težina bolesti jasno zahtijeva liječenje dvama terapijama održavanja, preporučena početna doza iznosi dvije inhalacije lijeka Flutiform 125 mikrograma/5 mikrograma po potisku dvaput na dan.

Bolesnicima kojima je teško uskladiti aktivaciju inhalatora i udisanje lijeka preporučuje se uporaba komore za inhaliranje. Preporučena komora za inhaliranje je *AeroChamber Plus® Flow-Vu®*.

Bolesnicima treba pokazati kako pravilno koristiti i održavati inhalator i komoru za inhaliranje te treba provjeriti njihovu tehniku primjene kako bi se osigurala optimalna isporuka inhaliranog lijeka u pluća.

Nakon uvođenja komore za inhaliranje doza se uvijek mora ponovno titrirati do najmanje djelotvorne doze.

#### Način primjene

Za inhaliranje.

Kako bi se osigurala pravilna primjena lijeka, liječnik ili drugi zdravstveni radnik mora pokazati bolesniku kako pravilno koristiti inhalator. Pravilna uporaba inhalatora aerosola presudna je za uspješno liječenje. Bolesniku treba reći da pažljivo pročita uputu o lijeku te da slijedi upute za uporabu i slike navedene u njoj.

Aktivator ima ugrađen brojač koji prikazuje broj preostalih potisaka (udaha) i u skladu s time mijenja boju. Na početku je zelen, a kad u inhalatoru preostane količina lijeka za manje od 50 udaha (potisaka) postaje žut. Kad u inhalatoru ostane lijeka za manje od 30 udaha (potisaka), brojač postaje crven. Od 120 do 60 broj na brojaču smanjuje se u intervalima od 10, a od 60 do 0 u intervalima od 5. Bolesniku treba reći da se obrati liječniku koji mu je propisao lijek za novi inhalator kad se broj na brojaču počne približavati nuli. Inhalator se ne smije više koristiti nakon što se u pokazivaču doze pojavi '0'.

#### Priprema inhalatora za uporabu

Inhalator se prije prve uporabe, nakon 3 ili više dana nekorištenja ili nakon izlaganja vrlo niskim temperaturama (vidjeti dio 6.4) mora najprije pripremiti za uporabu:

- Potrebno je skinuti zatvarač s nastavka za usta i dobro protresti inhalator.
- Zatim inhalator treba aktivirati (pritisnuti) držeći ga usmjerenim od lica. Ovaj se korak mora ponoviti 4 puta.
- Inhalator se uvijek mora protresti neposredno prije uporabe.

Kad god je to moguće, bolesnici pri udisanju lijeka iz inhalatora trebaju stajati ili uspravno sjediti.

#### Koraci koje treba slijediti pri uporabi inhalatora:

1. Skinuti zatvarač s nastavka za usta te provjeriti da je nastavak za usta čist i da na njemu nema prašine ni drugih nečistoća.
2. Protresti inhalator neposredno prije svakog potiska (udaha) kako bi se osiguralo da se njegov sadržaj ravnomjerno pomiješa.
3. Što prije izdahnuti koliko je god moguće, do granice neugode.

4. Držeći spremnik uspravno, tako da mu je tijelo usmjereno prema gore, objumiti usnama nastavak za usta. Držati inhalator uspravno tako da su jedan ili oba palca položena na dno nastavka za usta, a jedan ili oba kažiprsta na vrh inhalatora. Nastavak za usta ne smije se gristi.
5. Udahnuti polako i duboko kroz usta. Na početku udaha pritisnuti gornji dio inhalatora prema dolje da bi se otpustila količina lijeka za jedan udah i nastaviti udisati polako i duboko (optimalno 2 - 3 sekunde kod djece odnosno 4 - 5 sekundi kod odraslih).
6. Zadržati dah i izvaditi inhalator iz usta. Bolesnik treba zadržati dah koliko god može, do granice neugode. Ne smije izdisati u inhalator.
7. Za drugi potisak (udah) držati inhalator uspravno i ponoviti korake 2 - 6.
8. Nakon uporabe vratiti zatvarač na nastavak za usta.

VAŽNO: Koraci 2 - 6 ne smiju se izvesti prebrzo.

Bolesnicima se može savjetovati da vježbaju tehniku inhaliranja pred zrcalom. Ako se nakon inhalacije pojavi maglica, bilo da izlazi iz inhalatora ili iz kutova usana, postupak treba ponoviti počevši od 2. koraka.

Bolesnicima koji nemaju jak stisak možda će biti lakše držati inhalator objema rukama. Pritom trebaju oba kažiprsta staviti na vrh spremnika inhalatora i oba palca na dno inhalatora.

Bolesnici trebaju isprati usta, grgljati vodu ili oprati zube nakon inhalacije te ispljunuti ostatak kako bi minimizirali rizik od oralne kandidijaze ili disfonije.

#### Čišćenje:

Bolesnicima treba reći da pažljivo pročitaju uputu o lijeku za upute o čišćenju:

Inhalator treba čistiti jednom tjedno.

- Skinuti zatvarač s nastavka za usta.
- Ne vaditi spremnik iz plastičnog kućišta.
- Vanjski i unutarnji dio nastavka za usta i plastično kućište obrisati suhom krpom ili rupčićem.
- Vratiti zatvarač na nastavak za usta, pazeći da je pravilno okrenut.
- Ne uranjati metalni spremnik u vodu.

Ako je bolesniku potrebna komora za inhaliranje *AeroChamber Plus® Flow-Vu®*, mora ga se uputiti da pročitá proizvođačeve upute kako bi se osigurala pravilna uporaba te pravilno čišćenje i održavanje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Liječenje astme obično se provodi prema postupnom programu, a bolesnikov odgovor prati klinički i testovima plućne funkcije.

Flutiform se ne smije koristiti za liječenje akutnih simptoma astme kod kojih je potrebna primjena kratkodjelujućeg bronhodilatatora brzog nastupa djelovanja. Bolesnike treba uputiti da lijek za brzo ublažavanje akutnog napadaja astme trebaju uvijek imati pri ruci.

Profilaktička primjena lijeka Flutiform kod astme izazvane naporom nije se ispitivala. Za to treba razmotriti primjenu zasebnog brzodjelujućeg bronhodilatatora.

Bolesnike treba podsjetiti da dozu održavanja lijeka Flutiform uzimaju u skladu s uputama, čak i kad nemaju simptoma.

Bolesnicima se Flutiform ne smije uvesti dok imaju egzacerbaciju odnosno značajno ili akutno pogoršanje astme.

Tijekom liječenja lijekom Flutiform mogu nastupiti ozbiljne nuspojave povezane s astmom te egzacerbacije. Bolesnicima treba reći da nastave liječenje, ali da potraže liječničku pomoć ako su im nakon uvođenja lijeka Flutiform simptomi astme i dalje nekontrolirani ili ako se pogoršaju.

Flutiform se ne smije koristiti kao prva terapija za astmu.

Ako bolesnik mora sve češće primjenjivati kratkodjelujuće bronhodilatatore za ublažavanje simptoma astme, ako kratkodjelujući bronhodilatatori postanu manje djelotvorni ili nedjelotvorni ili ako su simptomi astme i dalje prisutni, bolesnika treba što prije pregledati liječnik jer bilo što od navedenoga može ukazivati na pogoršanje kontrole astme i potencijalnu potrebu za promjenom liječenja.

Iznenadno i progresivno pogoršanje kontrole astme može biti opasno po život te je potrebna hitna medicinska ocjena bolesnika. Treba razmotriti intenziviranje terapije kortikosteroidima. Medicinska ocjena bolesnika potrebna je i kada se trenutnom dozom lijeka Flutiform ne postiže dovoljno dobra kontrola astme. Potrebno je razmotriti dodatnu terapiju kortikosteroidima.

Nakon što se uspostavi kontrola simptoma astme, može se razmotriti postupno smanjivanje doze lijeka Flutiform. Važno je redovito ocjenjivati bolesnikovo stanje tijekom smanjivanja intenziteta liječenja. Treba primjenjivati najmanju djelotvornu dozu lijeka Flutiform (vidjeti dio 4.2).

Liječenje lijekom Flutiform u bolesnika s astmom ne smije se naglo prekinuti jer postoji rizik od egzacerbacije. Intenzitet liječenja treba postupno smanjivati pod nadzorom liječnika koji je propisao lijek.

Pogoršanje kliničkih simptoma astme moglo bi biti posljedica akutne bakterijske infekcije dišnih putova, a liječenje može zahtijevati primjenu odgovarajućih antibiotika, intenziviranje terapije inhalacijskim kortikosteroidima i kratkotrajan ciklus oralnih kortikosteroida. Za brzo ublažavanje simptoma treba koristiti inhalacijski bronhodilatator brzog djelovanja. Kao i sve druge inhalacijske lijekove koji sadrže kortikosteroide, Flutiform treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s plućnom tuberkulozom ili tuberkulozom u mirovanju te bolesnika s gljivičnom, virusnom ili nekom drugom infekcijom dišnih putova. Kod primjene lijeka Flutiform sve se takve infekcije moraju adekvatno liječiti.

Flutiform treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s tireotoksikozom, feokromocitomom, šećernom bolešću, nekorigiranom hipokalijemijom ili sklonošću niskim razinama kalija u serumu, hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom, idiopatskom subvalvularnom aortnom stenozom, teškom hipertenzijom, aneurizmom ili drugim teškim kardiovaskularnim poremećajima, kao što su ishemijska bolest srca, srčane aritmije ili teško zatajivanje srca.

Zbog primjene velikih doza  $\beta_2$ -agonista može se razviti potencijalno ozbiljna hipokalijemija. Istodobno liječenje  $\beta_2$ -agonistima i lijekovima koji mogu inducirati hipokalijemiju ili potencirati hipokalijemijski učinak (npr. derivatima ksantina, steroidima i diureticima) može pojačati potencijalni hipokalijemijski učinak  $\beta_2$ -agonista. Osobit se oprez preporučuje u bolesnika s nestabilnom astmom kod kojih primjena bronhodilatatora za brzo ublažavanje simptoma varira, u bolesnika s akutnom teškom astmom kod kojih hipoksija može pojačati povezani rizik te u bolesnika s drugim stanjima kod kojih postoji povećana vjerojatnost nastupa hipokalijemijskih štetnih učinaka. Preporučuje se nadzirati serumske vrijednosti kalija u tim okolnostima.

Nalaže se oprez pri liječenju bolesnika s postojećim produljenjem QTc intervala. Formoterol može sam po sebi inducirati produljenje QTc intervala.

Kao i kod svih drugih  $\beta_2$ -agonista, u bolesnika sa šećernom bolešću treba razmotriti dodatne kontrole šećera u krvi.

Potreban je oprez prilikom prebacivanja bolesnika na liječenje lijekom Flutiform, osobito ako se iz bilo kojeg razloga pretpostavlja da bi funkcija nadbubrežnih žlijezda mogla biti narušena zbog prethodne sistemske steroidne terapije.

Kao i kod drugih inhalacijskih terapija, može doći do paradoksnog bronhospazma praćenog pojačanjem piskanja pri disanju i nedostatkom zraka odmah nakon primjene doze. Paradokсни bronhospazam odgovara na brzodjelujući inhalacijski bronhodilatator i treba ga odmah liječiti. Potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka Flutiform, ocijeniti bolesnikovo stanje i po potrebi uvesti alternativnu terapiju.

Kod primjene sistemskih i topikalnih kortikosteroida mogu se javiti poremećaji vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamagljen vid ili drugi poremećaji vida, treba razmotriti njegovo upućivanje oftalmologu radi ocjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija, koje su prijavljene nakon primjene sistemskih ili topikalnih kortikosteroida.

Sistemske učinci mogu se pojaviti kod primjene svih inhalacijskih kortikosteroida, osobito ako se primjenjuju u visokim dozama tijekom duljih razdoblja. Vjerojatnost pojave tih učinaka puno je manja nego kod primjene oralnih kortikosteroida. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidne značajke, supresiju nadbubrežnih žlijezda, zastoje u rastu djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustoće kosti, kataraktu i glaukom, a rjeđe i niz psiholoških ili bihevioralnih učinaka, uključujući psihomotoričku hiperaktivnost, poremećaje sna, tjeskobu, depresiju ili agresivnost (osobito u djece). Stoga je važno redovito ocjenjivati bolesnikovo stanje, a dozu inhalacijskog kortikosteroida smanjiti na najmanju dozu kojom se održava učinkovita kontrola astme.

Dugotrajno liječenje bolesnika visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida može dovesti do supresije nadbubrežnih žlijezda i akutne adrenalne krize. Djeca i adolescenti mlađi od 16 godina liječeni visokim dozama flutikazonpropionata (obično  $\geq 1000$  mikrograma na dan) mogli bi biti izloženi osobitom riziku. Vrlo rijetki slučajevi supresije nadbubrežnih žlijezda i akutne adrenalne krize opisani su i kod primjene doza flutikazonpropionata između 500 i manje od 1000 mikrograma. Situacije koje su potencijalni okidači za adrenalnu krizu uključuju traumu, kirurški zahvat, infekciju ili bilo kakvo naglo smanjenje doze. Simptomi kojima se ona manifestira obično su nejasni, a mogu uključivati anoreksiju, bol u abdomenu, smanjenje tjelesne težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, hipotenziju, smanjenu razinu svijesti, hipoglikemiju i napadaje. Treba razmotriti dodatno liječenje sistemskim kortikosteroidima tijekom stresnih razdoblja ili elektivnih kirurških zahvata.

Koristi liječenja inhalacijskim flutikazonpropionatom trebale bi minimizirati potrebu za oralnim steroidima, no bolesnici koji prelaze s oralnih steroida mogu još znatno vrijeme biti pod rizikom od smanjene adrenalne rezerve. Rizik može biti prisutan i u bolesnika kojima je u prošlosti bila potrebna hitna terapija visokim dozama kortikosteroida. Mogućnost da je taj poremećaj i dalje prisutan treba uvijek imati na umu u hitnim i elektivnim stresnim situacijama, u kojima se stoga mora razmotriti odgovarajuće liječenje kortikosteroidima. Zbog opsega poremećaja funkcije nadbubrežne žlijezde možda će prije elektivnih zahvata biti potrebno savjetovanje sa specijalistom. U situacijama moguće poremećene funkcije nadbubrežnih žlijezda potrebno je redovito kontrolirati funkciju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda.

Postoji povećan rizik od sistemskih nuspojava kod primjene flutikazonpropionata u kombinaciji sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Bolesnika treba upozoriti da je ovaj inhalator s kombinacijom fiksnih doza namijenjen za profilaktičko liječenje i da se stoga za optimalan učinak mora koristiti redovito, čak i kad bolesnik nema simptoma.

Uporaba komore za inhaliranje može povećati odlaganje lijeka u pluća te potencijalno povećati sistemsku apsorpciju i sistemske nuspojave.

Budući da se udjeli flutikazona i formoterola koji dospiju u sistemsku cirkulaciju prvenstveno eliminiraju jetrenim metabolizmom, može se očekivati povećana izloženost u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

Bolesnike treba upozoriti da Flutiform sadrži 2 mg alkohola (etanola) u jednoj doznoj jedinici (2 inhalacije). Količina u jednoj dozi odgovara količini koja se nalazi u manje od 1 ml piva ili 1 ml vina. Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

#### Pedijatrijska populacija

Preporučuje se redovito kontrolirati visinu djece koja se dugotrajno liječe inhalacijskim kortikosteroidima. Ako je rast usporen, potrebno je ponovno ocijeniti terapiju s ciljem smanjenja doze inhalacijskog kortikosteroida – ako je to moguće – na najmanju dozu kojom se održava učinkovita kontrola astme. Uz to treba razmotriti i upućivanje bolesnika pedijatru specijaliziranom za bolesti dišnog sustava.

Mogući sistemski učinci prijavljeni kod primjene pojedinačnih sastavnica lijeka Flutiform uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidne značajke, supresiju nadbubrežnih žlijezda te zastoje u rastu djece i adolescenata. U djece se mogu javiti i tjeskoba, poremećaji sna te promjene u ponašanju, uključujući hiperaktivnost i razdražljivost (vidjeti dio 4.8).

**Dostupni su ograničeni podaci o primjeni lijeka Flutiform u djece mlađe od 5 godina. Flutiform se NE preporučuje za primjenu u djece mlađe od 5 godina.**

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija između lijeka Flutiform i drugih lijekova.

Flutiform sadrži natrijev kromoglikat u razinama koje nisu farmakološki značajne. Bolesnici ne moraju prekidati liječenje lijekovima koji sadrže kromoglikat.

Flutikazonpropionat, jedna od sastavnica lijeka Flutiform, supstrat je CYP3A4. Očekuje se da će istodobno liječenje inhibitorima CYP3A (npr. ritonaviro, atazanavirom, klaritromicinom, indinavirom, itrakonazolom, nelfinavirom, sakvinavirom, ketokonazolom, telitromicinom, kobicistatom) povećati rizik od sistemskih nuspojava. Tu kombinaciju treba izbjegavati, osim ako korist ne nadmašuje povećan rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, u kom slučaju bolesnike treba nadzirati zbog mogućeg nastupa sistemskih nuspojava kortikosteroida.

Primjena  $\beta$ -agonista može dovesti do akutnog pogoršanja promjena na EKG-u i/ili hipokalijemije koje se mogu javiti kod liječenja diureticima koji ne štede kalij (kao što su diuretici Henleyeve petlje ili tiazidni diuretici), osobito kada se premaši preporučena doza  $\beta$ -agonista. Iako klinički značaj tih učinaka nije poznat, preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni  $\beta$ -agonista i diuretika koji ne štede kalij. Derivati ksantina i glukokortikoidi mogu pojačati potencijalni hipokalijemijski učinak  $\beta$ -agonista.

Osim toga, levodopa, levotiroksin, oksitocin i alkohol mogu narušiti srčanu toleranciju na  $\beta_2$ -simpatomimetike.

Istodobno liječenje inhibitorima monoamino-oksidaze, uključujući lijekove sličnih značajki kao što su furazolidon i prokarbazin, može izazvati hipertenzivne reakcije.

Povećan je rizik od aritmija u bolesnika koji primaju istodobnu anesteziju halogeniranim ugljikovodicima.

Istodobna primjena drugih  $\beta$ -adrenergičkih lijekova može imati aditivan učinak.

Hipokalijemija može povećati rizik od aritmija u bolesnika liječenih glikozidima digitalisa.

Kao i druge  $\beta_2$ -agoniste, formoterolfumarat treba primjenjivati uz oprez tijekom liječenja tricikličkim antidepressivima ili inhibitorima monoamino-oksidaze, kao i tijekom prva dva tjedna nakon prekida njihove primjene, te u bolesnika koji se liječe drugim lijekovima za koje se zna da produžuju QTc interval, kao što su antipsihotici (uključujući fenotiazine), kinidin, dizopiramid, prokainamid i

antihistaminici. Lijekovi za koje se zna da produljuju QTc interval mogu povećati rizik od ventrikularnih aritmija (vidjeti dio 4.4).

Ako je potrebno liječenje dodatnim adrenergičkim lijekovima primijenjenima bilo kojim putem, treba ga provoditi uz oprez jer može doći do pojačanja farmakološki predvidljivih učinaka formoterola na simpatički živčani sustav.

Antagonisti beta-adrenergičkih receptora ( $\beta$ -blokatori) i formoterolfumarat mogu si međusobno inhibirati učinak kada se primjenjuju istodobno. Osim toga, beta blokatori mogu dovesti do teškog bronhospazma u bolesnika s astmom. Stoga se bolesnike s astmom u načelu ne smije liječiti  $\beta$ -blokatorima, uključujući one koji se koriste u obliku kapi za oči za liječenje glaukoma. Međutim, u određenim okolnostima, npr. za profilaksu nakon infarkta miokarda, možda ne postoje prihvatljive alternative liječenju  $\beta$ -blokatorima u bolesnika s astmom. U tom se slučaju mogu razmotriti kardioselektivni  $\beta$ -blokatori, ali ih treba primjenjivati uz oprez.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o liječenju flutikazonpropionatom i formoterolfumaratom primijenjenima samostalno ili zajedno (ali u zasebnim inhalatorima) ili ovom kombinacijom fiksnih doza (Flutiform) u trudnica. Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Primjena lijeka Flutiform ne preporučuje se tijekom trudnoće i treba je razmotriti samo ako očekivana korist za majku nadilazi bilo koji mogući rizik za plod. U tom slučaju treba koristiti najmanju djelotvornu dozu kojom se održava učinkovita kontrola astme.

Zbog mogućeg utjecaja  $\beta$ -agonista na kontraktilnost maternice, primjenu lijeka Flutiform za liječenje astme tijekom porođaja treba ograničiti na one bolesnice u kojih korist nadmašuje rizike.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se flutikazonpropionat ili formoterolfumarat u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Stoga se mora donijeti odluka o tome hoće li se prekinuti dojenje ili trajno/privremeno prekinuti liječenje lijekom Flutiform, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

##### Plodnost

Nema dostupnih podataka o učincima na plodnost nakon primjene lijeka Flutiform. U ispitivanjima na životinjama nisu opaženi nikakvi učinci na plodnost nakon primjene pojedinačnih djelatnih tvari u klinički relevantnim dozama (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Flutiform ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

Nuspojave povezane s lijekom Flutiform zabilježene tijekom kliničkog razvoja navedene su u sljedećoj tablici i popisane prema organskim sustavima. Nuspojave su klasificirane temeljem sljedećih kategorija učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.



<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojava</b>	<b>Učestalost</b>
Infekcije i infestacije	oralna kandidijaza oralne gljivične infekcije sinusitis	rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperglikemija	rijetko
Psihijatrijski poremećaji	poremećaji sna, uključujući nesanicu	manje često
	neuobičajeni snovi nemir	rijetko
	psihomotorička hiperaktivnost, anksioznost, depresija, agresivnost, promjene u ponašanju (prvenstveno u djece)	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja tremor omaglica	manje često
	disgeuzija	rijetko
Poremećaji oka	zamagljen vid	nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	vertoglavica	rijetko
Srčani poremećaji	palpitacije ventrikularne ekstrasistole	manje često
	angina pectoris tahikardija	rijetko
Krvožilni poremećaji	hipertenzija	rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	egzacerbacija astme disfonija nadraženosť grla	manje često
	dispneja kašalj	rijetko
Poremećaji probavnog sustava	suha usta	manje često
	proljevanje dispepsija	rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	manje često
	pruritus	rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićni grčevi	rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edem astenija	rijetko

Kao i kod drugih inhalacijskih terapija, može doći do paradoksnog bronhospazma praćenog pojačanjem piskanja pri disanju i nedostatkom zraka odmah nakon primjene doze. Paradokсни bronhospazam odgovara na brzodjelujući inhalacijski bronhodilatator i treba ga odmah liječiti. Potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka Flutiform, ocijeniti bolesnikovo stanje i po potrebi uvesti alternativnu terapiju.

Budući da Flutiform sadrži i flutikazonpropionat i formoterolfumarat, može se javiti isti obrazac nuspojava zabilježen kod primjene tih dviju djelatnih tvari. Sljedeće su nuspojave povezane s flutikazonpropionatom i formoterolfumaratom, ali nisu opažene tijekom kliničkog razvoja lijeka Flutiform.

Flutikazonpropionat: Reakcije preosjetljivosti, uključujući urtikariju, pruritus, angioedem (uglavnom lica te usne šupljine i ždrijela), anafilaktične reakcije. Mogu se javiti sistemski učinci inhalacijskih kortikosteroida, osobito kod dugotrajne primjene visokih doza. Oni mogu uključivati Cushingov sindrom, Cushingoidne značajke, supresiju nadbubrežnih žlijezda, zastoje u rastu djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustoće kosti, kataraktu i glaukom, kontuziju, atrofiju kože i podložnost

infekcijama. Može biti narušena sposobnost prilagodbe na stres. Međutim, vjerojatnost pojave opisanih sistemskih učinaka mnogo je manja kod primjene inhalacijskih kortikosteroida nego kod liječenja oralnim kortikosteroidima. Dugotrajno liječenje visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida može dovesti do klinički značajne supresije nadbubrežnih žlijezda i akutne adrenalne krize. Možda će biti potrebna dodatna primjena sistemskih kortikosteroida tijekom stresnih razdoblja (traume, kirurškog zahvata, infekcije).

Formoterolfumarat: Reakcije preosjetljivosti (uključujući hipotenziju, urtikariju, angioneurotski edem, pruritus, egzantem), produljenje QTc intervala, hipokalijemija, mučnina, mialgija, povišene razine laktata u krvi. Liječenje  $\beta_2$ -agonistima kao što je formoterol može povisiti krvne razine inzulina, slobodnih masnih kiselina, glicerola i ketonskih tijela.

U bolesnika liječenih inhalacijskim natrijevim kromoglikatom kao djelatnom tvari prijavljene su reakcije preosjetljivosti. Iako Flutiform sadrži samo malu koncentraciju natrijeva kromoglikata kao pomoćne tvari, nije poznato jesu li reakcije preosjetljivosti ovisne o dozi.

U slučaju reakcije preosjetljivosti na Flutiform, čija je vjerojatnost vrlo mala, treba uvesti standardno liječenje za reakcije preosjetljivosti, koje može uključivati primjenu antihistaminika, a po potrebi i druge terapije. Možda će trebati odmah prekinuti liječenje lijekom Flutiform i po potrebi uvesti alternativnu terapiju za astmu.

Disfonija i kandidijaza mogu se ublažiti grgljanjem ili ispiranjem usta vodom ili pranjem zuba nakon primjene lijeka. Simptomatska kandidijaza može se liječiti topikalnim antimikoticima, bez prekida liječenja lijekom Flutiform.

#### Pedijatrijska populacija

Mogući sistemski učinci prijavljeni kod primjene pojedinačnih sastavnica lijeka Flutiform uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidne značajke, supresiju nadbubrežnih žlijezda te zastoje u rastu djece i adolescenata. U djece se mogu javiti i anksioznost, poremećaji sna te promjene u ponašanju, uključujući hiperaktivnost i razdražljivost. Ispitivanja lijeka Flutiform pokazala su sličan profil sigurnosti i podnošljivosti kao kod monoterapije flutikazonom u djece u dobi od 5 do 12 godina te liječenja flutikazonom/salmeterolom u djece u dobi od 4 do 12 godina. Pri dugoročnom liječenju lijekom Flutiform tijekom 24 tjedna u 208 djece nisu zabilježeni nikakvi znakovi zastoja u rastu ni supresije nadbubrežnih žlijezda. Još jedno farmakodinamičko ispitivanje provedeno u djece u dobi od 5 do 12 godina pokazalo je sličnu brzinu knemometrijski izmjerene rasta potkoljenice nakon liječenja lijekom Flutiform i nakon monoterapije flutikazonom u trajanju od 2 tjedna.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## **4.9 Predoziranje**

Nema dostupnih podataka o predoziranju lijekom Flutiform iz kliničkih ispitivanja, no u nastavku se navode podaci o predoziranju objema pojedinačnim sastavnicama toga lijeka:

#### Formoterolfumarat:

Predoziranje formoterolom vjerojatno bi pojačalo učinke tipične za  $\beta_2$ -agoniste, pri čemu bi se mogle javiti sljedeće nuspojave: angina, hipertenzija ili hipotenzija, palpitacije, tahikardija, aritmija, produljenje QTc intervala, glavobolja, tremor, nervoza, mišićni grčevi, suha usta, nesаница, umor, malaksalost, napadaji, metabolička acidoza, hipokalijemija, hiperglikemija, mučnina i povraćanje.

Liječenje predoziranja formoterolom sastoji se od potpunog prekida primjene lijeka i uvođenja odgovarajućeg simptomatskog i/ili potpornog liječenja. Može se razmotriti razumna primjena kardioselektivnih blokatora  $\beta$ -receptora, imajući na umu da takvi lijekovi mogu inducirati

bronhospazam. Nema dovoljno dokaza na temelju kojih bi se utvrdilo je li dijaliza korisna u slučajevima predoziranja formoterolom. Preporučuje se praćenje rada srca.

Ako se liječenje lijekom Flutiform mora prekinuti zbog predoziranja  $\beta$ -agonistom sadržanim u njemu, treba razmotriti primjenu odgovarajuće nadomjesne steroidne terapije. Potrebno je pratiti razine kalija u serumu jer može doći do hipokalijemije. Treba razmotriti primjenu nadomjestaka kalija.

#### Flutikazonpropionat:

Akutno predoziranje flutikazonpropionatom obično ne predstavlja klinički problem. Jedini štetan učinak nakon inhalacije velike količine lijeka u kratkom razdoblju je supresija funkcije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (engl. *hypothalamic-pituitary-adrenocortical*, HPA). Funkcija osi HPA obično se normalizira unutar nekoliko dana, što se potvrđuje mjerenjem razine kortizola u plazmi. Liječenje inhalacijskim kortikosteroidom treba nastaviti u dozi preporučenoj za kontrolu astme.

Prijavljeni su rijetki slučajevi akutne adrenalne krize. Djeca i adolescenti mlađi od 16 godina koji uzimaju visoke doze flutikazonpropionata (obično  $\geq 1000$  mikrograma na dan) mogu biti izloženi osobitom riziku. Simptomi kojima se adrenalna kriza manifestira mogu biti nejasni (anoreksija, bol u abdomenu, smanjenje tjelesne težine, umor, glavobolja, mučnina, povraćanje i hipotenzija). Tipični simptomi adrenalne krize su smanjena razina svijesti, hipoglikemija i/ili napadaji.

Nakon kronične primjene vrlo visokih doza može doći do određenog stupnja atrofije kore nadbubrežnih žlijezda i supresije osi HPA. Možda će biti potrebno praćenje adrenalne rezerve. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidne značajke, supresiju nadbubrežnih žlijezda, zastoj u rastu djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustoće kosti, kataraktu i glaukom (vidjeti dio 4.4).

Pri liječenju kroničnog predoziranja može biti potrebna primjena oralnih ili sistemskih kortikosteroida u stresnim situacijama. Sve bolesnike u kojih se utvrdi kronično predoziranje treba liječiti kao da su ovisni o steroidima, primjenom odgovarajuće doze održavanja sistemskog kortikosteroida. Nakon što se bolesnikovo stanje stabilizira, liječenje treba nastaviti inhalacijskim kortikosteroidom u dozi preporučenoj za kontroliranje simptoma.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova, adrenergici u kombinaciji s kortikosteroidima ili drugim lijekovima, izuzev antikolinergika

ATK oznaka: R03AK11

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Flutiform sadrži i flutikazonpropionat i formoterolfumarat. U nastavku se opisuje mehanizam djelovanja tih dviju pojedinačnih sastavnica. One su predstavnice dvaju razreda lijekova (sintetski kortikosteroid i selektivni dugodjelujući agonist  $\beta_2$ -adrenergičkih receptora) te su kod njihove primjene, baš kao i kod primjene drugih kombinacija inhalacijskog kortikosteroida i dugodjelujućeg agonista  $\beta_2$ -adrenergičkih receptora, opaženi aditivni učinci u smislu smanjenja egzacerbacija astme.

#### Flutikazonpropionat

Flutikazonpropionat je sintetski, trifluorirani glukokortikoid koji ostvaruje snažno protuupalno djelovanje u plućima kada se primjenjuje inhalacijom. Flutikazonpropionat smanjuje simptome i egzacerbacije astme uz manje štetnih učinaka nego sistemski primijenjeni kortikosteroidi.

### Formoterolfumarat

Formoterolfumarat je dugodjelujući selektivni agonist  $\beta_2$ -adrenergičkih receptora. Inhalirani formoterolfumarat djeluje lokalno u plućima kao bronhodilatator. Bronhodilatacijski učinak nastupa brzo, unutar 1 - 3 minuta, a traje najmanje 12 sati nakon primjene jedne doze.

### Flutiform

U 12-tjednim kliničkim ispitivanjima provedenima u odraslih i adolescenata dodavanje formoterola flutikazonpropionatu poboljšalo je simptome astme i plućnu funkciju te smanjilo egzacerbacije. Terapijski učinak lijeka Flutiform nadmašio je onaj postignut primjenom samo flutikazonpropionata. Nema dugoročnih podataka o usporedbi lijeka Flutiform i flutikazonpropionata.

Učinak lijeka Flutiform na plućnu funkciju u 8-tjednom kliničkom ispitivanju bio je u najmanju ruku jednak onom postignutom kombinacijom flutikazonpropionata i formoterolfumarata primijenjenih zasebnim inhalatorima. Nisu dostupni dugoročni usporedni podaci o liječenju lijekom Flutiform naspram liječenja flutikazonpropionatom i formoterolfumaratom. Nije bilo znakova slabljenja terapijskih učinaka lijeka Flutiform u ispitivanjima koja su trajala do 12 mjeseci, a uključivala su odrasle i adolescentne bolesnike.

Trendovi odnosa doze i odgovora kod primjene lijeka Flutiform bili su primjetni za mjere ishoda utemeljene na simptomima, a vjerojatnost dodatnih korisnih učinaka pri liječenju visokom u odnosu na nisku dozu bila je najveća u bolesnika s težim oblikom astme.

### Pedijatrijska populacija

U 12-tjednom dvostruko slijepom ispitivanju 512 djece u dobi od 5 do 11 godina bilo je randomizirano za primanje lijeka Flutiform (2 inhalacije od 50/5 mikrograma dvaput na dan), flutikazona/salmeterola ili monoterapije flutikazonom. Flutiform (2 inhalacije od 50/5 mikrograma dvaput na dan) pokazao se superiornim monoterapiji flutikazonom i neinferiornim flutikazonu/salmeterolu s obzirom na promjenu razlike u vrijednosti FEV<sub>1</sub> prije i nakon primjene doze od početka ispitivanja do 12. tjedna te 4-satni FEV<sub>1</sub> AUC u 12. tjednu. Flutiform (2 inhalacije od 50/5 mikrograma dvaput na dan) nije bio superioran monoterapiji flutikazonom s obzirom na promjenu FEV<sub>1</sub> prije primjene doze tijekom 12-tjednog liječenja, ali je za tu mjeru ishoda bio neinferioran u odnosu na flutikazon/salmeterol.

U drugom 12-tjednom pedijatrijskom ispitivanju, koje je uključivalo 6-mjesečni produžetak, 210 djece u dobi od 4 do 12 godina bilo je liječeno dozom održavanja lijeka Flutiform (2 inhalacije od 50/5 mikrograma dvaput na dan) ili flutikazonom/salmeterolom. Flutiform (2 inhalacije od 50/5 mikrograma dvaput na dan) bio je neinferioran flutikazonu/salmeterolu. Nakon toga je 205 bolesnika završilo 6-mjesečni produžetak, tijekom kojega su primali Flutiform (2 inhalacije od 50/5 mikrograma dvaput na dan). Flutiform je bio siguran i dobro se podnosio.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Flutikazonpropionat:

#### *Apsorpcija*

Sistemska apsorpcija flutikazonpropionata nakon inhalacijske primjene odvija se prvenstveno kroz pluća i pokazalo se da je linearno povezana s dozom u rasponu doza od 500 do 2000 mikrograma. Apsorpcija je na početku brza, a zatim se produljuje.

Objavljena ispitivanja u kojima se peroralno primjenjivao označen i neoznačen lijek pokazala su da je apsolutna sistemska bioraspoloživost flutikazonpropionata nakon peroralne primjene zanemariva (<1%) zbog kombinacije nepotpune apsorpcije iz probavnog sustava i opsežnog metabolizma prvog prolaza.

#### *Distribucija*

Flutikazonpropionat se nakon intravenske primjene opsežno raspodjeljuje u tijelu. Početna faza dispozicije flutikazonpropionata odvija se brzo i u skladu je s njegovim visokim stupnjem topljivosti u lipidima i vezivanjem za tkivo. Volumen distribucije prosječno iznosi 4,2 l/kg. U prosjeku se

91% flutikazonpropionata veže za proteine u plazmi ljudi. Flutikazonpropionat se slabo i reverzibilno veže za eritrocite te se ne veže za humani transkordin u značajnoj mjeri.

#### *Biotransformacija*

Ukupan klirens flutikazonpropionata je visok (prosječno iznosi 1093 ml/min), a bubrežni klirens čini manje od 0,02% ukupnog klirensa. Ta vrlo visoka stopa klirensa ukazuje na opsežan klirens u jetri. Jedini cirkulirajući metabolit flutikazonpropionata pronađen u ljudi je derivat 17 $\beta$ -karboksilne kiseline, koji nastaje djelovanjem podobitelji izooblika 3A4 citokroma P450 (CYP3A4). Taj metabolit pokazuje manji afinitet (približno 1/2000) za glukokortikoidni receptor u plućnom citosolu ljudi *in vitro* nego ishodišni spoj. Drugi metaboliti pronađeni *in vitro* na uzgojenim ljudskim stanicama hepatoma nisu pronađeni u ljudi.

#### *Eliminacija*

Utvrđeno je da se 87 - 100% peroralno primijenjene doze izlučuje u feces, od čega do 75% u obliku ishodišnog spoja. Pronađen je i značajan neaktivan metabolit.

Nakon intravenske primjene flutikazonpropionat pokazuje poliekspencijalnu kinetiku i ima terminalno poluvrijeme eliminacije od približno 7,8 sati. Manje od 5% radioaktivno označene doze izlučuje se u mokraću u obliku metabolita, dok se ostatak izlučuje u feces u obliku ishodišnog spoja i metabolita.

#### Formoterolfumarat:

Podaci o farmakokinetici formoterola u plazmi prikupljali su se u zdravih dobrovoljaca nakon inhalacije doza većih od preporučenih te u bolesnika s KOPB-om nakon inhalacije terapijskih doza.

#### *Apsorpcija*

Nakon što su zdravi dobrovoljci inhalirali jednu dozu formoterolfumarata od 120 mikrograma formoterol se brzo apsorbirao u plazmu i postigao maksimalnu koncentraciju od 91,6 pg/ml unutar 5 minuta od inhalacije. U bolesnika s KOPB-om liječenih formoterolfumaratom u dozi od 12 ili 24 mikrograma dvaput na dan tijekom 12 tjedana plazmatske koncentracije formoterola 10 minuta, 2 sata i 6 sati nakon inhalacije kretale su se između 4,0 i 8,9 pg/ml odnosno između 8,0 i 17,3 pg/ml.

Ispitivanja u kojima se ocjenjivalo ukupno izlučivanje formoterola i/ili njegova (R,R)-enantiomera i (S,S)-enantiomera u mokraću nakon inhalacije suhog praška (12 - 96 mikrograma) ili aerosola (12 - 96 mikrograma) pokazala su da se apsorpcija linearno povećava s povećanjem doze.

Nakon 12 tjedana primjene formoterola u obliku praška u dozi od 12 mikrograma ili 24 mikrograma dvaput na dan, izlučivanje formoterola u nepromijenjenom obliku povećalo se za 63 - 73% u odraslih bolesnika s astmom, za 19 - 38% u odraslih bolesnika s KOPB-om te za 18 - 84% u djece, što ukazuje na skromnu i samoograničavajuću akumulaciju formoterola u plazmi nakon ponovljene primjene.

#### *Distribucija*

Vezivanje formoterola za proteine u plazmi iznosi 61 - 64% (34% veže se prvenstveno za albumin).

Unutar raspona koncentracija koje se postižu terapijskim dozama ne dolazi do zasićenja mjesta vezivanja. Koncentracije formoterola koje su se koristile za ocjenjivanje vezivanja za proteine u plazmi bile su više od onih koje se postižu u plazmi nakon inhalacije jedne doze od 120 mikrograma.

#### *Biotransformacija*

Formoterol se prvenstveno eliminira metabolizmom, pri čemu je glavni put biotransformacije izravna glukuronidacija, dok je drugi put biotransformacije O-demetilacija praćena daljnjom glukuronidacijom. Sporedni putovi uključuju sulfatnu konjugaciju formoterola te deformilaciju nakon koje slijedi konjugacija sa sulfatom. Budući da postoji više izoenzima koji kataliziraju glukuronidaciju (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 i 2B15) i O-demetilaciju (CYP2D6, 2C19, 2C9 i 2A6) formoterola, mogućnost metaboličkih interakcija između lijekova vrlo je mala. Formoterol nije

inhibirao izoenzime citokroma P450 u terapijski značajnim koncentracijama. Kinetika formoterola slična je nakon primjene samo jedne doze i nakon ponovljene primjene, što ukazuje na to da ne dolazi do samoindukcije ni inhibicije metabolizma.

#### *Eliminacija*

U bolesnika s astmom i KOPB-om liječenih formoterolfumaratom u dozi od 12 ili 24 mikrograma dvaput na dan tijekom 12 tjedana približno 10% odnosno 7% doze pronađeno je u mokraći u obliku neizmijenjenog formoterola. Nakon ponovljene primjene doza od 12 i 24 mikrograma u djece s astmom približno 6% doze pronađeno je u mokraći u obliku neizmijenjenog formoterola.

(R,R)-enantiomer činio je 40%, a (S,S)-enantiomer 60% neizmijenjenog formoterola pronađenog u mokraći nakon primjene pojedinačnih doza (12 - 120 mikrograma) u zdravih dobrovoljaca te pojedinačnih i ponovljenih doza u bolesnika s astmom.

Nakon primjene jedne peroralne doze <sup>3</sup>H-formoterola 59 - 62% doze pronađeno je u mokraći, a 32 - 34% u fecesu. Bubrežni klirens formoterola iznosi 150 ml/min.

Podaci o kinetici formoterola u plazmi i njegovu izlučivanju u mokraću nakon inhalacijske primjene u zdravih dobrovoljaca ukazuju na dvofaznu eliminaciju, pri čemu terminalno poluvrijeme eliminacije (R,R)-enantiomera iznosi 13,9 sati, a (S,S)-enantiomera 12,3 sata. Vršno izlučivanje nastupa brzo, unutar 1,5 sati. Približno 6,4 - 8% doze pronađeno je u mokraći u obliku neizmijenjenog formoterola, od čega je 40% činio (R,R)-enantiomer, a 60% (S,S)-enantiomer.

#### Flutiform – kombinacija flutikazonpropionata i formoterolfumarata

U više su se ispitivanja ocjenjivale farmakokinetičke značajke flutikazonpropionata i formoterolfumarata u lijeku Flutiform u usporedbi s tim pojedinačnim djelatnim tvarima primijenjenima zajedno ili odvojeno.

Iako je opažena velika varijabilnost i unutar pojedinih farmakokinetičkih ispitivanja i između njih, općenito je zabilježen trend manje sistemske izloženosti flutikazonu i formoterolu kod primjene ove kombinacije fiksnih doza flutikazonpropionata i formoterolfumarata nego kod liječenja tim dvama djelatnim tvarima kao zasebnim lijekovima primijenjenima zajedno.

Nije dokazana farmakokinetička ekvivalentnost između lijeka Flutiform i njegovih pojedinačnih sastavnica. Nisu dostupni dugoročni usporedni podaci o liječenju lijekom Flutiform naspram liječenja flutikazonpropionatom i formoterolfumaratom (vidjeti dio 5.1).

#### *Apsorpcija*

##### Flutiform – flutikazonpropionat

Nakon inhalacije jedne doze flutikazonpropionata od 250 mikrograma u obliku 2 potiska lijeka Flutiform 125 mikrograma/5 mikrograma u zdravih dobrovoljaca flutikazonpropionat se brzo apsorbirao u plazmu i dosegao srednju vrijednost maksimalne koncentracije flutikazona od 32,8 pg/ml unutar 45 minuta od inhalacije. U bolesnika s astmom koji su primili samo jednu dozu flutikazonpropionata iz lijeka Flutiform srednja vrijednost maksimalne plazmatske koncentracije kod primjene doze od 100 mikrograma/10 mikrograma (2 potiska lijeka Flutiform 50 mikrograma/5 mikrograma) iznosila je 15,4 pg/ml i postignuta je unutar 20 minuta, dok je kod primjene doze od 250 mikrograma/10 mikrograma (2 potiska lijeka Flutiform 125 mikrograma/5 mikrograma) iznosila 27,4 pg/ml i postignuta je unutar 30 minuta.

U ispitivanjima ponovljenih doza u zdravih dobrovoljaca doze lijeka Flutiform od 100 mikrograma/10 mikrograma, 250 mikrograma/10 mikrograma i 500 mikrograma/20 mikrograma dovele su do srednjih vrijednosti maksimalnih plazmatskih koncentracija flutikazona od 21,4 pg/ml, 25,9 - 34,2 pg/ml odnosno 178 pg/ml. Podaci za doze od 100 mikrograma/10 mikrograma i 250 mikrograma/10 mikrograma odnose se na uporabu inhalatora bez komore za inhaliranje, dok se podaci za dozu od 500 mikrograma/20 mikrograma odnose na uporabu inhalatora u kombinaciji s komorom za inhaliranje. Uporaba komore za inhaliranje AeroChamber Plus<sup>®</sup> u zdravih dobrovoljaca povećava srednju vrijednost sistemske bioraspodivnosti flutikazona (koja odgovara apsorpciji u plućima) za 35% u usporedbi s primjenom lijeka Flutiform izravno iz inhalatora aerosola.

### Flutiform – formoterolfumarat

Nakon jedne doze lijeka Flutiform u zdravih dobrovoljaca doza od 20 mikrograma formoterolfumarata iz 2 potiska lijeka Flutiform 250 mikrograma/10 mikrograma dovela je do srednje vrijednosti maksimalne plazmatske koncentracije formoterola od 9,92 pg/ml unutar 6 minuta od inhalacije. Nakon višestrukih doza formoterolfumarata od 20 mikrograma iz 2 potiska lijeka Flutiform 250 mikrograma/10 mikrograma srednja vrijednost maksimalne plazmatske koncentracije formoterola dosegla je 34,4 pg/ml.

Uporaba komore za inhaliranje AeroChamber Plus<sup>®</sup> u zdravih dobrovoljaca smanjuje srednju vrijednost sistemske bioraspodjelivosti formoterola za 25% u usporedbi s primjenom lijeka Flutiform izravno iz inhalatora aerosola. To je vjerojatno posljedica smanjene apsorpcije iz probavnog sustava pri uporabi komore za inhaliranje, koja poništava očekivano povećanje apsorpcije u plućima.

### *Distribucija*

Trenutno nema informacija o vezivanju za proteine u plazmi specifičnih za flutikazonpropionat ili formoterolfumarat u lijeku Flutiform.

### *Biotransformacija*

Trenutno nema podataka o metabolizmu flutikazonpropionata ili formoterolfumarata nakon inhalacije lijeka Flutiform.

### *Eliminacija*

#### Flutikazonpropionat

Nakon inhalacije flutikazonpropionata iz 2 potiska lijeka Flutiform 250 mikrograma/10 mikrograma terminalno poluvrijeme eliminacije flutikazonpropionata iznosi približno 14,2 sata.

#### Formoterolfumarat

Nakon inhalacije formoterolfumarata iz 2 potiska lijeka Flutiform 250 mikrograma/10 mikrograma terminalno poluvrijeme eliminacije formoterolfumarata iznosi približno 6,5 sati. Manje od 2% pojedinačne doze formoterolfumarata iz lijeka Flutiform izlučuje se u mokraću.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Toksičnost opažena u ispitivanjima na životinjama u kojima su se formoterolfumarat i flutikazonpropionat primjenjivali u kombinaciji ili zasebno uglavnom se svodila na učinke povezane s prekomjernom farmakološkom aktivnošću. Učinci na kardiovaskularni sustav povezani su s primjenom formoterola, a uključivali su hiperemiju, tahikardiju, aritmije i lezije miokarda. Nakon primjene kombinacije tih dviju djelatnih tvari nije opaženo povećanje toksičnosti niti su pronađeni neočekivani nalazi.

Reproduktivna ispitivanja lijeka Flutiform na štakorima i kunićima potvrdila su poznate embriofetalne učinke pojedinačnih sastavnica, uključujući zastoj u rastu ploda, nepotpuno okoštavanje, smrt zametka, rascjep nepca, edem i koštane varijacije. Ti su učinci opaženi pri razinama izloženosti koje su bile niže od onih očekivanih kod primjene maksimalnih preporučenih kliničkih doza. Opaženo je blago smanjenje plodnosti mužjaka štakora pri vrlo visokim razinama sistemske izloženosti formoterolu.

Ni formoterolfumarat ni flutikazonpropionat nisu se pokazali genotoksičnima u standardnim *in vitro* i *in vivo* testovima kad su se ispitivali zasebno. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti kombinacije tih dviju djelatnih tvari. Flutikazonpropionat nije se pokazao kancerogenim. Nakon primjene formoterola opažen je blag porast incidencije dobroćudnih tumora u reproduktivnom sustavu ženki miševa i štakora. Taj se učinak smatra učinkom razreda lijekova kod glodavaca nakon dugotrajne izloženosti visokim dozama  $\beta_2$ -agonista te ne ukazuje ni na kakav potencijalan rizik od kancerogenosti u ljudi.

Preklinička ispitivanja HFA 227 ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev kromoglikat  
etanol, bezvodni  
apaf্লuran HFA 227

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

Rok valjanosti lijeka u uporabi: 3 mjeseca nakon otvaranja vrećice od aluminijske folije.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati. Ako je inhalator bio izložen vrlo niskim temperaturama, bolesnika se mora upozoriti da ostavi inhalator da se ugrije na sobnoj temperaturi tijekom 30 minuta prije nego što ga ponovno pripremi za uporabu (vidjeti dio 4.2). U spremniku se nalazi tekućina pod tlakom. Ne smije se izlagati temperaturama iznad 50°C. Ne smije se bušiti, lomiti niti paliti, čak ni kada se doima praznim.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

120 potisaka po inhalatoru.

Aktivator je bijele boje, sa sivim ugrađenim pokazivačem doze i svjetlosivim zatvaračem nastavka za usta. Suspenzija se nalazi u aluminijskom spremniku pod tlakom zapečaćenom standardnim odmjernim ventilom. Spremnik je umetnut u aktivator pri čijoj je uporabi potrebno istodobno pritisnuti spremnik i udahnuti (engl. *press-and-breathe*), opremljen zatvaračem nastavka za usta (oba načinjena od polipropilena) i ugrađenim pokazivačem doze koji pokazuje broj preostalih potisaka (udaha). Jedan spremnik isporučuje 120 potisaka. Sastavljen inhalator aerosola nalazi se u vrećici od višeslojne aluminijske folije uloženoj u kartonsku kutiju.

Veličine pakiranja:

1 inhalator (120 potisaka)

Višestruko pakiranje od 3 x 1 inhalatora (120 potisaka)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Za detaljne upute o primjeni lijeka vidjeti dio 4.2.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mundipharma Gesellschaft m.b.H., Wiedner Gürtel 13, Turm 24, OG 15, 1100 Beč, Austrija



**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-702532961

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

10. ožujka 2020./-

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

04.06.2021.