

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20120517/18/19
BG/MK/MP-55936-8
28.07.2021

Флутиформ 50 микрограма/5 микрограма на впръскване, суспензия под налягане за инхалация.
Flutiform 50 micrograms/5 micrograms per actuation pressurised inhalation, suspension.

Флутиформ 125 микрограма/5 микрограма на впръскване, суспензия под налягане за инхалация.
Flutiform 125 micrograms/5 micrograms per actuation pressurised inhalation, suspension.

Флутиформ 250 микрограма/10 микрограма на впръскване, суспензия под налягане за инхалация.
Flutiform 250 micrograms/10 micrograms per actuation pressurised inhalation, suspension.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка отмерена доза (от вентила) съдържа:

- 50 микрограма флутиказонов пропионат (fluticasone propionate) и 5 микрограма формотеролов фумарат дихидрат (formoterol fumarate dihydrate). Това е еквивалентно на доставена доза (от пулверизатора) от приблизително 46 микрограма флутиказонов пропионат/4,5 микрограма формотеролов фумарат дихидрат.
- 125 микрограма флутиказонов пропионат (fluticasone propionate) и 5 микрограма формотеролов фумарат дихидрат (formoterol fumarate dihydrate). Това е еквивалентно на доставена доза (от пулверизатора) от приблизително 115 микрограма флутиказонов пропионат/4,5 микрограма формотеролов фумарат дихидрат.
- 250 микрограма флутиказонов пропионат (fluticasone propionate) и 10 микрограма формотеролов фумарат дихидрат (formoterol fumarate dihydrate). Това е еквивалентно на доставена доза (от пулверизатора) от приблизително 230 микрограма флутиказонов пропионат/9,0 микрограма формотеролов фумарат дихидрат.

Помощно вещество с известно действие
Всяко впръскване съдържа 1 mg етанол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Суспензия под налягане за инхалация

Флаконът съдържа бяла до белезникава суспензия. Флаконът е в бял пулверизатор със сив вграден индикатор за дозите и светлосив капак на мундшука.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Тази комбинация с фиксирана доза на флутиказонов пропионат и формотеролов фумарат (Флутиформ) е показана за редовно лечение на астма, при която е подходящо използването на комбиниран продукт (инхалаторен кортикостероид и β_2 -агонист с продължително действие).

- За пациенти, които не са достатъчно овладени с инхалаторни кортикостероиди и инхалаторен краткодействащ β_2 -агонист, прилаган при нужда.



или

- За пациенти, които вече са достатъчно овладени с едновременно прилагани инхалаторен кортикостероид и β_2 -агонист с продължително действие.

Флутиформ 50 микрограма/5 микрограма на впръскване е показан при възрастни, юноши и деца на възраст 5 и повече години.

Флутиформ 125 микрограма/5 микрограма на впръскване е показан при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години.

Флутиформ 250 микрограма/10 микрограма на впръскване е показан само при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Пациентите трябва да бъдат обучени как да използват инхалатора, като тяхната астма трябва редовно да бъде оценявана от лекар, за да остане оптимално приеманото от тях количество на активното вещество в дозова единица от Флутиформ и то да бъде променяно само по лекарски съвет. Дозата трябва да бъде титрирана до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на симптомите. След овладяване на астмата, постигнато с най-ниското количество на активното вещество в дозова единица на Флутиформ, приложен два пъти дневно, лечението трябва да бъде преразгледано и да бъде обмислено дали пациентите не трябва да преминат на самостоятелно прилаган инхалаторен кортикостероид. По принцип дозата трябва да бъде титрирана до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на симптомите. Изключително важно е пациентите да бъдат преглеждани редовно при намаляване на дозата на лечението.

Няма налични данни за употреба на Флутиформ при пациенти с ХОББ. Флутиформ не трябва да се използва при пациенти с ХОББ.

На пациентите трябва да бъде назначаван Флутиформ с количество на активното вещество в дозова единица, съдържащо доза флутиказонов пропионат, която съответства на тежестта на заболяването им. Забележка: Флутиформ с количество на активното вещество от 50 микрограма/5 микрограма на впръскване не е подходящ за възрастни и юноши с тежка астма. Предписващите лекари трябва да знаят, че при пациенти с астма флутиказонов пропионат е толкова ефективен, колкото някои други инхалаторни стероиди, когато се прилага приблизително половината от общата дневна доза (в микрограми). Ако даден пациент се нуждае от дози извън препоръчаните дозови режими, трябва да му бъдат назначени подходящи дози β_2 -агонист и инхалаторен кортикостероид в отделни инхалатори или подходящи дози от инхалаторен кортикостероид самостоятелно.

Флутиформ се доставя посредством дозиращ инхалатор под налягане (pMDI) с натискане и вдишване, снабден също с вграден индикатор за дозите. Всеки инхалатор осигурява най-малко 120 впръсквания (60 дози).

Само за Флутиформ 50 микрограма/5 микрограма на впръскване, суспензия под налягане за инхалация

Препоръчвана доза за възрастни, юноши и деца на възраст 5 и повече години:

Флутиформ 50 микрограма/5 микрограма на впръскване, суспензия под налягане за инхалация – две инхалации (впръсквания) два пъти дневно, обикновено приложени сутрин и вечер.

При възрастни и юноши

Ако астмата на пациента остава слабо овладяна, общата дневна доза инхалаторен кортикостероид може да бъде увеличена чрез прилагане на по-голямо количество на активното вещество в дозова единица на този комбиниран продукт, т.е. Флутиформ 125 микрограма/5 микрограма на



впръскване, суспензия под налягане за инхалация – две инхалации (впръсквания) два пъти дневно. Това количество на активните вещества в дозова единица не трябва да се използва при деца на възраст под 12 години.

Само при възрастни:

Ако астмата на пациента все още остава слабо овладяна, общата дневна доза може да бъде увеличена допълнително чрез прилагане на най-високото количество на активното вещество в дозова единица на този комбиниран продукт, т.е. Флутиформ 250 микрограма/10 микрограма на впръскване, суспензия под налягане за инхалация – две инхалации (впръсквания) два пъти дневно. Това най-високо количество на активното вещество в дозова единица е за употреба само при възрастни и не трябва да се прилага при юноши и деца.

Деца под 5-годишна възраст:

Опитът при деца на възраст под 5 години е ограничен (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.3). Флутиформ суспензия под налягане за инхалация с каквото и да било количество на активното вещество в дозова единица не се препоръчва за употреба при деца под 5-годишна възраст. **Флутиформ не трябва да бъде използван при тази млада възрастова група.**

Само за Флутиформ 125 микрограма/5 микрограма на впръскване, суспензия под налягане за инхалация

Препоръчвана доза за възрастни и юноши на възраст 12 и повече години:

Флутиформ 125 микрограма/5 микрограма на впръскване, суспензия под налягане за инхалация – две инхалации (впръсквания) два пъти дневно, обикновено приложени сутрин и вечер.

Пациентите могат да бъдат прехвърлени на най-ниското количество на активното вещество в дозова единица на този комбиниран продукт, т.е. Флутиформ 50 микрограма/5 микрограма на впръскване, ако астмата им е адекватно овладяна. Дозата на пациента трябва да се титрира до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на симптомите.

Само при възрастни:

Ако астмата на пациента остава слабо овладяна, общата дневна доза може да бъде увеличена допълнително чрез прилагане на най-високото количество на активното вещество в дозова единица на този комбиниран продукт, т.е. Флутиформ 250 микрограма/10 микрограма на впръскване, суспензия под налягане за инхалация – две инхалации (впръсквания) два пъти дневно. Това най-високо количество на активното вещество в дозова единица е за употреба само при възрастни и не трябва да се прилага при юноши на възраст 12 и повече години.

Деца под 12-годишна възраст:

Няма данни за Флутиформ с това количество на активното вещество в дозова единица при деца. Опитът при деца на възраст под 12 години е ограничен до най-ниското количество на активните вещества в дозова единица (50 микрограма/5 микрограма) (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.3). Флутиформ суспензия под налягане за инхалация с това количество на активното вещество в дозова единица (125 микрограма/5 микрограма) не се препоръчва за употреба при деца под 12-годишна възраст. **Флутиформ 125 микрограма/5 микрограма на впръскване не трябва да бъде използван при тази млада възрастова група.**

Само за Флутиформ 250 микрограма/10 микрограма на впръскване, суспензия под налягане за инхалация

Препоръчвана доза за възрастни:

Флутиформ 250 микрограма/10 микрограма на впръскване, суспензия под налягане за инхалация – две инхалации (впръсквания) два пъти дневно, обикновено приложени сутрин и вечер.

Пациентите могат да бъдат прехвърлени на по-ниско количество на активното вещество в дозова единица на този комбиниран продукт, т.е. Флутиформ 125 микрограма/5 микрограма на



впръскване или в крайна сметка Флутиформ 50 микрограма/5 микрограма на впръскване, ако астмата им е адекватно овладяна. Дозата на пациента трябва да се титрира до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на симптомите.

Юноши под 18-годишна възраст и деца:

Няма данни за Флутиформ с това количество на активното вещество в дозова единица при деца или юноши. Опитът при деца е ограничен до най-ниското количество на активните вещества в дозова единица (50 микрограма/5 микрограма) (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.3). **Флутиформ суспензия под налягане за инхалация с това количество на активното вещество в дозова единица (250 микрограма/10 микрограма) не се препоръчва за употреба при юноши или деца. Флутиформ 250 микрограма/10 микрограма на впръскване не трябва да бъде използван при тази млада възрастова група.**

Флутиформ 250 микрограма/10 микрограма на впръскване не трябва да бъде използван при юноши или деца. Предлагат се обаче по-малки количества на активното вещество в дозова единица, т.е. 50 микрограма/5 микрограма на впръскване, което може да се използва при деца или юноши, или 125 микрограма/5 микрограма на впръскване, които могат да бъдат използвани при юноши.

Специални групи пациенти:

Няма нужда от корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.

Липсват данни за употребата на Флутиформ при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Тези пациенти трябва да бъдат следени редовно от лекар, за да бъде гарантирано титриране до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на симптомите. Тъй като фракциите флутиказон и формотерол, които достигат системното кръвообращение, се елиминират предимно чрез чернодробен метаболизъм, при пациенти с тежко чернодробно увреждане може да се очаква повишена експозиция.

Обща информация:

Самостоятелно прилаганите инхалаторни кортикостероиди са първата линия на лечение за повечето пациенти. Флутиформ не е предназначен за първоначалното лечение на лека астма. Преди предписване на продукт с фиксирана комбинация при пациенти с тежка астма трябва да бъде установена терапията с инхалаторни кортикостероиди.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че за оптимална полза Флутиформ трябва да бъде използван ежедневно, дори при отсъствие на симптоми.

Пациентите, използващи Флутиформ, не трябва по никаква причина да употребяват допълнителни β_2 -агонисти с продължително действие. Ако в периода между дозите възникнат астматични симптоми, за непосредствено облекчаване трябва да бъде приет инхалаторен бързодействащ β_2 -агонист.

При пациенти, които понастоящем приемат средни до високи дози на лечение с инхалаторни кортикостероиди и чиято тежест на заболяването ясно налага лечение с две поддържащи терапии, препоръчаната начална доза е две инхалации Флутиформ 125 микрограма/5 микрограма на впръскване два пъти дневно.

При пациенти, които се затрудняват да синхронизират впръскването на аерозола с вдишването, се препоръчва с Флутиформ да бъде използвана обемна камера. AeroChamber Plus® Flow-Vu® е препоръчаната обемна камера.

Пациентите трябва да получат указания относно правилната употреба и грижи за инхалатора и обемната камера, като начинът, по който боравят с тях, трябва да бъде проверен, за да се гарантира оптимално достигане на инхалаторното лекарство в белите дробове.



Повторното титриране до най-ниската ефективна доза трябва винаги да се извършва след въвеждането на обемна камера.

Начин на приложение

За инхалаторно приложение.

За да се гарантира правилното приложение на лекарството, лекар или други здравни работници трябва да покажат на пациента как правилно да използва инхалатора. Правилната употреба на дозиращия инхалатор под налягане (pMDI) е от основно значение за успешното лечение. Пациентът трябва да бъде посъветван да прочете внимателно Листовката с информация за пациента и да следва указанията за употреба и пиктограмите в нея.

Пулверизаторът има вграден брояч за дозите, който отброява в низходящ ред оставащия брой впръсквания. Този брояч също така е цветно кодиран. Той започва със зелено и тогава когато остават по-малко от 50 впръсквания се променя в жълто, а когато остават по-малко от 30 впръсквания се променя в червено. Броячът отброява от 120 до 60 в интервали от 10, а от 60 до 0 в интервали от 5. Когато той наближи нула, пациентът трябва да бъде посъветван да се свърже с лекаря, предписал лечението, за подмяна на инхалатора. Инхалаторът не трябва да се използва, след като индикаторът на дозата отчита „0“.

Подготовка на инхалатора

Преди първа употреба на инхалатора, или ако не е бил използван в продължение на 3 или повече дни или след излагане на замръзване или ниски температури (вж. точка 6.4), инхалаторът трябва да бъде подготвен преди употреба:

- Отстранете капака на мундшука и разклатете добре инхалатора.
- Натиснете инхалатора, като го насочите далеч от лицето. Тази стъпка трябва да бъде повторена 4 пъти.
- Инхалаторът трябва винаги да се разклаща непосредствено преди употреба.

При възможност пациентите трябва да стоят или да седят в изправено положение, докато вдишват от инхалатора.

Стъпки, които трябва да бъдат следвани при употребата на инхалатора:

1. Отстранете капака на мундшука и проверете дали мундшукът е чист, без прах и замърсявания.
2. Инхалаторът трябва да се разклаща непосредствено преди всяко впръскване, за да се осигури равномерното смесване на съдържанието.
3. Издишайте възможно най-бавно и дълбоко, доколкото няма неприятно усещане.
4. Хванете флакона вертикално с корпуса нагоре и сложете устни около мундшука. Дръжте инхалатора изправен с палец/палци върху основата на мундшука и показалец/показалци върху горната част на инхалатора. Не захапвайте мундшука.
5. Вдишайте бавно и дълбоко през устата. След като започнете вдишването, натиснете горната част на инхалатора, за да впръснете веднъж и продължете да вдишвате равномерно и дълбоко (оптимално за около 2-3 секунди при деца и 4-5 секунди при възрастни).
6. Докато задържате дъха си, извадете инхалатора от устата. Пациентите трябва да задържат дъха си възможно най-дълго, доколкото няма неприятно усещане. Не издишвайте в инхалатора.
7. За второто впръскване, задръжте инхалатора вертикално, след това повторете стъпки 2 до 6.
8. След употреба поставете обратно капака на мундшука.

ВАЖНО: Не извършвайте стъпки 2 до 6 твърде бързо.

Пациентите могат да бъдат посъветвани да упражняват техниката си пред огледало. Ако след инхалацията се появи аерозол, било от инхалатора или отстрани на устата, процедурата трябва да бъде повторена от стъпка 2.



За пациентите със слабост в ръцете може да е по-лесно да държат инхалатора с две ръце. Тогава показалците трябва да бъдат поставени върху горната част на флакона, а палците – върху основата на инхалатора.

След инхалацията пациентите трябва да изплакват устата си, да си направят гаргара с вода или да измият зъбите си и да изплюят остатъка, за да сведат до минимум риска от орална кандидоза или дисфония.

Почистване:

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да прочетат внимателно Листовката с информация за пациента относно указанията за почистване:

Инхалаторът трябва да бъде почистван веднъж седмично.

- Отстранете капака на мундшука.
- Не изваждайте флакона от пластмасовия калъф.
- Избършете вътрешната и външната страна на мундшука и пластмасовия калъф със сух плат или кърпичка.
- Поставете обратно капака на мундшука, като го разположите правилно.
- Не поставяйте металния флакон във вода.

Ако пациент се нуждае от обемна камера AeroChamber Plus® Flow-Vu®, трябва да бъде посъветван да прочете указанията, предоставени от производителя, за да е сигурно, че я използва, почиства и поддържа правилно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението на астма трябва обичайно да следва поэтапна програма, като повлияването на пациентите трябва да бъде проследявано клинично и чрез изследване на белодробната функция.

Флутиформ не трябва да се използва за лечение на остри астматични симптоми, за които се налага бързо- и краткодействащ бронходилататор. Пациентите трябва да бъдат посъветвани непрекъснато да носят със себе си лекарството, което използват за облекчаване на острите астматични пристъпи.

Профилактичната употреба на Флутиформ при индуцирана от физически упражнения астма не е проучвана. За такава употреба трябва да се обмисли използването на отделен бързодействащ бронходилататор.

На пациентите трябва да се напомня да вземат своята поддържаща доза Флутиформ така както е предписана, дори при липса на симптоми.

Пациентите не трябва да започват лечение с Флутиформ по време на пристъп или ако имат значително влошаваща се или бързо утежняваща се астма.

По време на лечението с Флутиформ могат да се проявят сериозни нежелани събития и пристъпи, свързани с астма. Пациентите трябва да бъдат приканени да продължат лечението, но да потърсят медицинска помощ, ако астматичните симптоми не бъдат овладени или се влошат след започване на лечението с Флутиформ.

Флутиформ не трябва да бъде използван като лечение от първа линия за астма.

Ако е необходимо употребата на краткодействащи бронходилататори за облекчаване на симптомите на астма да се увеличи, ако краткодействащите бронходилататори станат все по-малко



ефективни или неефективни, или астматичните симптоми персистират, пациентът трябва да бъде прегледан от своя лекар колкото е възможно по-скоро, тъй като всичко това може да означава отслабване на контрола върху астмата и да наложи промяна в лечението.

Внезапното и прогресивно отслабване на контрола върху астмата е потенциално животозастрашаващо и пациентът трябва да премине спешен медицински преглед. Трябва да бъде обмислено увеличаване на дозата на кортикостероидната терапия. Пациентът трябва да бъде прегледан и когато текущата дозировка на Флутиформ не овладява в достатъчна степен астмата. Трябва да бъде обмислено включването на допълнителни кортикостероидни терапии.

След като астматичните симптоми бъдат овладени, трябва да бъде обмислено постепенното намаляване на дозата Флутиформ. Важно е пациентите да бъдат преглеждани редовно при намаляване на дозата на лечението. Трябва да бъде използвана най-ниската ефективна доза Флутиформ (вж. точка 4.2).

При пациенти с астма лечението с Флутиформ не трябва да бъде прекратявано рязко поради риска от пристъп. Терапията трябва да бъде титрирана низходящо под наблюдението на предписващия лекар.

Обострянето на клиничните астматични симптоми може да се дължи на остра бактериална инфекция на дихателните пътища, като лечението ѝ може да изисква подходящи антибиотици, повишени дози инхалаторни кортикостероиди и кратък курс перорални кортикостероиди. Като облекчаващо лекарство трябва да бъде използван бързодействащ инхалаторен бронходилататор. Както при всички инхалаторни лекарства, съдържащи кортикостероиди, Флутиформ трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти с белодробна туберкулоза, затихнала туберкулоза или пациенти с гъбични, вирусни или други инфекции на дихателните пътища. Такива инфекции трябва винаги да бъдат подходящо лекувани, ако се използва Флутиформ.

Флутиформ трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти с тиреотоксикоза, феохромоцитом, захарен диабет, некоригирана хипокалиемия или пациенти с предразположение към ниски серумни нива на калий, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, идиопатична субклапна аортна стеноза, тежка хипертония, аневризми или други тежки сърдечно-съдови нарушения, като например исхемична болест на сърцето, сърдечни аритмии или тежка сърдечна недостатъчност.

Високите дози β_2 -агонисти могат да доведат до потенциално сериозна хипокалиемия. Едновременното лечение с β_2 -агонисти и лекарства, които могат да предизвикат хипокалиемия или да засилят хипокалиемичен ефект, напр. ксантинови производни, стероиди и диуретици, могат да увеличат евентуалния хипокалиемичен ефект на β_2 -агониста. Препоръчва се да се подхожда с особено внимание при нестабилна астма, за която се използват различни дози облекчаващи бронходилататори, при остра тежка астма, тъй като свързаният с тях риск може да бъде засилен от хипоксия, и при други състояния, когато вероятността от хипокалиемични нежелани реакции е повишена. При такива обстоятелства се препоръчва да бъдат следени серумните нива на калий.

При лечението на пациенти със съществуващо удължаване на QTc интервала трябва да се подхожда с повишено внимание. Самият формотерол може да предизвика удължаване на QTc интервала.

Както при всички β_2 -агонисти, при пациенти с диабет трябва да бъде обмислен допълнителен контрол на кръвната захар.

При прехвърляне на пациенти към терапия с Флутиформ трябва да се подхожда внимателно, особено ако има основания да се предполага, че функцията на надбъбречните жлези е нарушена вследствие на предишна системна стероидна терапия.



Както при всяка друга инхалаторна терапия, може да се прояви парадоксален бронхоспазм с внезапно засилване на хриповете и задуха след приложението. Парадоксалният бронхоспазм се повлиява от бързодействащи инхалаторни бронходилататори и трябва да бъде лекуван незабавно. Употребата на Флутиформ трябва да бъде прекратена веднага, пациентът да бъде прегледан и при нужда да бъде започната алтернативна терапия.

При употребата на системни и локални кортикостероиди може да се съобщава за зрителни нарушения. Ако при даден пациент има манифестация на симптоми като замъглено виждане или други зрителни нарушения, при него трябва да се обмисли направление към офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХР), за които се съобщава след употреба на системни и локални кортикостероиди.

При употребата на всеки инхалаторен кортикостероид могат да се проявят системни ефекти, особено при високи дози, назначени за продължителни периоди. Вероятността от проява на тези ефекти е много по-малка, отколкото при пероралните кортикостероиди. Възможните системни ефекти включват синдром на Cushing, къшингоидни прояви, супресия на надбъбречните жлези, забавяне на растежа при деца и юноши, понижаване на костната минерална плътност, катаракта, глаукома и по-рядко, набор от психологически или поведенчески ефекти, включващи психомоторна хиперактивност, нарушения на съня, тревожност, депресия или агресия (особено при деца). Затова е важно пациентът да бъде преглеждан редовно, а дозата на инхалаторния кортикостероид да бъде намалена до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на астмата.

Продължителното лечение на пациенти с високи дози инхалаторни кортикостероиди може да доведе до супресия на надбъбречните жлези и остра адренална криза. Децата и юношите на възраст < 16 години, приемащи високи дози флутиказонов пропионат (обичайно $\geq 1\,000$ микрограма/ден), може да са изложени на особено висок риск. При дози флутиказонов пропионат между 500 и по-малко от 1 000 микрограма също така се описват много редки случаи на супресия на надбъбречните жлези и остра адренална криза. Ситуациите, които могат евентуално да отключат остра адренална криза, включват травма, хирургична намеса, инфекция или бързо намаляване на дозата. Клиничните симптоми обичайно са неясни и може да включват анорексия, болки в корема, загуба на тегло, умора, главоболие, гадене, повръщане, хипотония, понижено ниво на съзнание, хипогликемия и припадъци. През периоди на стрес или при планова хирургична намеса трябва да бъде обмислено допълнително системно лечение с кортикостероиди.

Предимствата на инхалаторната терапия с флутиказонов пропионат би трябвало да сведат до минимум нуждата от перорални стероиди, но пациенти, преминаващи на нея от лечение с перорални стероиди, в течение на доста време могат да останат изложени на повишен риск от нарушен адренален резерв. Пациентите, при които преди са се налагали високи дози спешна кортикостероидна терапия, могат също да са изложени на риск. Тази вероятност от остатъчно нарушение трябва винаги да се има предвид при спешни и планови ситуации, които могат да доведат до стрес, и да бъде обмислено съответно лечение с кортикостероиди. Степента на нарушение на функцията на надбъбречните жлези може да наложи консултация със специалист преди планови процедури. В случаи на евентуално нарушена функция на надбъбречните жлези трябва редовно да бъде следена хипоталамо-хипофизо-адренокортикалната (HPA) ос.

При съчетаване на флутиказонов пропионат с мощни инхибитори на CYP 3A4 съществува повишен риск от системни нежелани реакции (вж. точка 4.5).

Пациентът трябва да бъде информиран, че този инхалатор с фиксирана комбинация представлява профилактична терапия и като такъв трябва да бъде използван редовно, дори при отсъствие на симптоми, за оптимална полза.

Употребата на обемна камера може да доведе до евентуално повишение на отлагането в белите дробове и потенциално увеличаване на системната резорбция и системните нежелани реакции.



Тъй като фракциите флутиказон и формотерол, които достигат системното кръвообращение, се елиминират предимно чрез чернодробен метаболизъм, при пациенти с тежко чернодробно увреждане може да се очаква повишена експозиция.

Пациентите трябва да бъдат осведомени, че Флутиформ съдържа 2 mg алкохол (етанол) на всяка доза (2 впръсквания). Количеството във всяка доза е еквивалентно на по-малко от 1 ml бира или 1 ml вино. Малкото количество алкохол в този лекарствен продукт няма да има никакви забележими ефекти.

Педиатрична популация

Препоръчва се ръста на децата, които са на продължително лечение с инхалаторни кортикостероиди да се следи редовно. Ако растежът им се забави, терапията трябва да бъде преразгледана с цел, ако е възможно, да бъде намалената дозата на инхалаторния кортикостероид до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на астмата. Освен това трябва да бъде обмислено насочване на пациента към педиатър пулмолог.

Съобщава се за възможни системни ефекти, подобно на съобщенията при отделните съставки на Флутиформ, включително синдром на Cushing, къшингоидни прояви, супресия на надбъбречните жлези и забавяне на растежа при деца и юноши. Децата също могат да получат тревожност, нарушения на съня и поведенчески ефекти, включващи хиперактивност и раздразнителност (вж. точка 4.8).

Налице са ограничени данни относно употребата на Флутиформ при деца под 5-годишна възраст. Флутиформ НЕ се препоръчва за употреба при деца под 5-годишна възраст.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

С Флутиформ не са провеждани официални проучвания за взаимодействия.

Флутиформ съдържа натриев кромогликат във фармакологично незначителни количества. Пациентите не трябва да прекратяват приема на съдържащи кромогликат лекарства.

Флутиказонов пропионат, една от съставките на Флутиформ, е субстрат на CYP 3A4. При едновременно лечение с CYP3A инхибитори (напр. ритонавир, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазал, нелфинавир, саквинавир, кетоконазол, телитромицин, кобицистот) се очаква увеличен риск от системни нежелани реакции. Комбинацията трябва да се избягва, освен ако ползата надвишава увеличения риск от системни кортикостероидни нежелани реакции, като в тези случаи пациентите трябва да бъдат наблюдавани за системни кортикостероидни нежелани реакции.

Промените в ЕКГ и/или хипокалиемията, които може да са в резултат от приложението на нещадящи калия диуретици (напр. бримкови или тиазидни диуретици), могат да се влошат рязко от β -агонистите, особено ако препоръчаната им доза бъде превишена. Въпреки че клиничното значение на тези ефекти не е известно, се препоръчва да се подхожда с повишено внимание при съвместното приложение на β -агонист с нещадящи калия диуретици. Ксантиновите производни и глюкокортикостероидите могат да засилят евентуалния хипокалиемичен ефект на β -агонистите.

Освен това L-DOPA, L-тироксинът, окситоцинът и алкохолът могат да нарушат поносимостта на сърцето спрямо β_2 -симпатикомиметици.

Едновременното лечение с моноаминоксидазни инхибитори, включително средства със сходни свойства, като например фуразолидон и прокарбазин, може да причини хипертензивни реакции.

Съществува повишен риск от аритмии при пациенти, които едновременно са на анестезия с халогенирани въглеводороди.



Едновременната употреба на други β -адренергични лекарства може да има потенциален кумулативен ефект.

Хипокалиемията може да повиши риска от аритмии при пациенти, лекувани с дигиталисови гликозиди.

Както и останалите β_2 -агонисти, формотеролов фумарат трябва да бъде прилаган с внимание при пациенти, които се лекуват с трициклични антидепресанти или моноаминооксидазни инхибитори, както и по време на двуседмичния период непосредствено след прекратяване на приема им, или с други лекарства, за които е известно, че удължават QT_c интервала, като например антипсихотици (включително фенотиазини), хинидин, дизопирамид, прокаинамид и антихистамини. Тези лекарства могат да повишат риска от камерни аритмии (вж. точка 4.4).

Ако по какъвто и да било път трябва да бъдат въвеждани допълнителни адренергични лекарства, те трябва да бъдат използвани с повишено внимание, тъй като фармакологично предвидимите симпатикови ефекти на формотерол могат да се засилят.

Антагонистите на β -адренергичните рецептори (β -блокери) и формотеролов фумарат могат да се инхибират взаимно при едновременно приложение. β -блокери могат също да доведат до тежък бронхоспазм при пациентите с астма. Ето защо такива пациенти обикновено не трябва да бъдат лекувани с β -блокери и това включва β -блокери, използвани под формата на капки за очи при лечението на глаукома. При определени обстоятелства обаче, напр. като профилактика след миокарден инфаркт, при пациентите с астма може да няма приемливи алтернативи на употребата на β -блокери. В този случай може да бъде обмислено приложение на кардиоселективни β -блокери, макар че то трябва да е с повишено внимание.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на флутиказонов пропионат и формотеролов фумарат, прилагани самостоятелно или заедно, но от различни инхалатори, или от употребата на тази комбинация с фиксирана доза, Флутиформ при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Приложението на Флутиформ не се препоръчва по време на бременност и трябва да бъде обмисляно само ако очакваната полза за майката превишава евентуалния риск за фетуса. В този случай трябва да бъде използвана най-ниската ефективна доза, необходима за поддържане на достатъчен контрол на астмата.

Поради възможността β -агонистите да смущават маточната съкратимост, употребата на Флутиформ за лечение на астма по време на раждане трябва да бъде ограничена до онези пациентки, при които ползата превишава рисковете.

Кърмене

Не е известно дали флутиказонов пропионат или формотеролов фумарат се екскретират в кърмата. Риск за кърмачето не може да се изключи. Затова трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи лечение с Флутиформ, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

Фертилитет

Няма налични данни относно ефектите върху фертилитета след прилагане на Флутиформ. При проучванията при животни не са наблюдавани ефекти върху фертилитета след приложение на отделните активни вещества в клинично значими дози (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Флутиформ не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, свързани с Флутиформ по време на клиничното разработване, са представени в таблицата по-долу, изредени по системно-органен клас. Класифицирането на нежеланите лекарствени реакции се основава на следните категории по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Нежелано събитие	Честота
Инфекции и инфестации	Орална кандидоза Орални гъбични инфекции Синузит	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия	Редки
Психични нарушения	Нарушения на съня включително безсъние	Нечести
	Необичайни сънища	Редки
	Възбуда	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Психомоторна хиперактивност, тревожност, депресия, агресия, промени в поведението (предимно при деца)	С неизвестна честота
	Главоболие Тремор Замайване	Нечести
	Дисгеузия	Редки
Нарушения на очите	Замъглено виждане	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Световъртеж	Редки
Сърдечни нарушения	Сърцебиене	Нечести
	Камерни екстрасистоли	Нечести
	Стенокардия Тахикардия	Редки
Съдови нарушения	Хипертония	Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Влошаване на астмата	Нечести
	Дисфония	Нечести
	Раздразнение на гърлото	Нечести
	Диспнея Кашлица	Редки
Стомашно-чревни нарушения	Сухота в устата	Нечести
	Диария	Редки
	Диспепсия	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Нечести
	Пруритус	Редки



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми	Редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен едем Астения	Редки

Както при всяка друга инхалаторна терапия може да се прояви парадоксален бронхоспазъм с незабавно увеличаване на хриповете и задуха след приема. Парадоксалният бронхоспазъм се повлиява от бързодействащ инхалаторен бронходилататор и трябва да се лекува веднага. Флутиформ следва да се преустанови незабавно, а пациентът да се прегледа и при необходимост да се започне алтернативно лечение.

Тъй като Флутиформ съдържа едновременно флутиказонов пропионат и формотеролов фумарат, може да се прояви същата картина на нежеланите лекарствени реакции, като съобщената за тези вещества. С флутиказонов пропионат и формотеролов фумарат са свързани следните нежелани лекарствени реакции, но те не са наблюдавани по време на клиничното разработване на Флутиформ:

Флутиказонов пропионат: Реакции на свръхчувствителност, включително уртикария, сърбеж, ангиоедем (предимно фациален и орофарингеален), анафилактични реакции. Могат да се проявят системните ефекти на инхалаторните кортикостероиди, особено при високи дози, назначени за продължителни периоди. Те включват синдром на Cushing, къшингоидни прояви, супресия на надбъбречните жлези, забавяне на растежа при деца и юноши, понижаване на костната минерална плътност, катаракта и глаукома, контузии, кожна атрофия и податливост на инфекции. Може да бъде нарушена способността за адаптиране към стрес. Вероятността от проява на описаните системни ефекти обаче е много по-малка при приложението на инхалаторни кортикостероиди, отколкото при перорални. Продължителното лечение с високи дози инхалаторни кортикостероиди може да доведе до клинично значимо потискане на функцията на надбъбречните жлези и остра надбъбречна криза. По време на периоди на стрес (травма, хирургична интервенция, инфекция) може да се изискват допълнителни системни кортикостероиди.

Формотеролов фумарат: Реакции на свръхчувствителност (включително хипотония, уртикария, ангионевротичен едем, сърбеж, екзантем), удължаване на QTc интервала, хипокалиемия, гадене, миалгия, повишени кръвни нива на лактати. Лечението с β_2 -агонисти като формотерол може да доведе до повишаване нивата на инсулина, свободните мастни киселини, глицерола и кетонните тела в кръвта.

При пациенти, използващи инхалаторен натриев кромогликат като активна съставка, се съобщават реакции на свръхчувствителност. Макар Флутиформ да съдържа като помощно вещество натриев кромогликат в ниска концентрация, не е известно дали реакциите на свръхчувствителност са дозозависими.

В малко вероятния случай на реакция на свръхчувствителност към Флутиформ трябва да се започне терапия в съответствие със стандартното лечение за други реакции на свръхчувствителност, което може да включва използването на антихистамини и друго лечение, според случая. Флутиформ може да се преустанови незабавно и при необходимост да се започне алтернативно лечение на астмата.

Облекчаване на дисфония и кандидоза може да бъде постигнато чрез гаргара или изплакване на устата с вода, или чрез измиване на зъбите след използване на продукта. Симптоматичната кандидоза може да бъде третирана с локални противогъбични лекарства, докато продължава лечението с Флутиформ.

Педиатрична популация

Съобщава се за възможни системни ефекти, подобно на съобщенията при отделните съставки на Флутиформ, включително синдром на Cushing, къшингоидни прояви, супресия на надбъбречните



жлези и забавяне на растежа при деца и юноши. Децата също могат да получат тревожност, нарушения на съня и поведенчески ефекти, включващи хиперактивност и раздразнителност. Проучванията, проведени с Флутиформ показват сходен профил на безопасност и поносимост в сравнение с монотерапията с флутиказон при деца на възраст 5-12 години и флутиказон/салметерол при деца на възраст 4-12 години. Дългосрочното лечение с Флутиформ за 24 седмици при 208 деца, не показва каквато и да е индикация за забавяне на растежа или супресия на надбъбречните жлези. Друго фармакодинамично проучване, проведено при деца на възраст 5-12 години, показва подобен по-нисък растеж на крака, измерен посредством кнемометрия след лечение с Флутиформ, в сравнение с монотерапия с флутиказон за 2 седмици.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителната агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

От клиничните изпитвания няма данни относно предозиране на Флутиформ, но по-долу са представени данни относно предозирането на двете отделни лекарствени вещества:

Формотеролов фумарат:

Предозиране на формотерол най-вероятно би довело до усилване на ефектите, типични за β_2 -агонистите. В този случай могат да се проявят следните нежелани явления: стенокардия, хипер- или хипотония, сърцебиене, тахикардия, аритмия, удължен QTc интервал, главоболие, тремор, нервност, мускулни спазми, сухота в устата, безсъние, отпадналост, общо неразположение, припадъци, метаболитна ацидоза, хипокалиемия, хипергликемия, гадене и повръщане.

Лечението на предозирането на формотерол се състои в прекратяване на приложението му, заедно с предприемане на съответна симптоматична и/или общоукрепваща терапия. Може да бъде обмислена разумна употреба на кардиоселективни блокери на β -рецепторите, като се има предвид, че такова лечение може да предизвика бронхоспазм. Няма достатъчно данни, за да бъде определено дали диализата от е полза при случаите на предозиране на формотерол. Препоръчва се мониториране на сърдечната дейност.

Ако се налага прекратяване на лечението с Флутиформ поради предозиране на β -агонистичния компонент, трябва да бъде обмислено осигуряване на съответна заместителна стероидна терапия. Трябва да бъдат следени серумните нива на калий, тъй като може да се прояви хипокалиемия. Трябва да бъде обмислено калиево-заместително лечение.

Флутиказонов пропионат:

Острото предозиране на флутиказонов пропионат обичайно не представлява клиничен проблем. Единственият вреден ефект след инхалирането на голямо количество от лекарството за кратък период е супресията на функцията на хипоталамо-хипофизо-адренокортикалната (HPA) ос. Функцията ѝ обичайно се възстановява за няколко дни, както се потвърждава от измерванията на кортизола в плазмата. Лечението с инхалаторния кортикостероид трябва да бъде продължено в препоръчаната доза за контрол на астмата.

Има съобщения за редки случаи на остра адренална криза. Децата и юношите на възраст < 16 години, приемащи високи дози флутиказонов пропионат (обичайно $\geq 1\,000$ микрограма/ден) може да са изложени на особено висок риск. Клиничните симптоми могат да са неясни (анорексия, болки в корема, загуба на тегло, умора, главоболие, гадене, повръщане и хипотония). Обичайните симптоми на адренална криза са понижено ниво на съзнание, хипогликемия и/или припадъци.



При продължителна употреба на много високи дози може да настъпи атрофия на кората на надбъбречните жлези и супресия на хипоталамо-хипофизо-адренокортикалната (НРА) ос. Може да е нужно наблюдение на адреналния резерв. Възможните системни ефекти включват синдром на Cushing, къшингоидни прояви, супресия на надбъбречните жлези, забавяне на растежа при деца и юноши, понижаване на костната минерална плътност, катаракт и глаукома (вж точка 4.4).

При лечението на хронично предозиране може да се наложи употреба на перорални или системни кортикостероиди в случай на стрес. Всички пациенти, за които се счита, че имат хронично предозиране, трябва да бъдат лекувани като зависими от стероиди с подходяща поддържаща доза системен кортикостероид. След като бъдат стабилизирани, лечението трябва да бъде продължено с инхалаторен кортикостероид в препоръчаната доза за контролиране на симптомите.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища, адренергици в комбинация с кортикостероиди или други лекарства с изключение на антихолинергици

АТС код: R03AK11

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Флутиформ съдържа едновременно флутиказонов пропионат и формотеролов фумарат. Механизмите на действие са описани по-долу за отделните компоненти. Тези лекарства представляват два класа медикаменти (синтетичен кортикостероид и селективен агонист на β_2 -адренергичните рецептори с продължително действие) и както при останалите комбинации от инхалаторни кортикостероиди и β_2 -адренергични агонисти с продължително действие се наблюдават натрупващи се ефекти по отношение на намаляването на астматичните пристъпи.

Флутиказонов пропионат

Флутиказонов пропионат е синтетичен, трифлуориран глюкокортикоид с мощно противовъзпалително действие в белите дробове при инхалаторно приложение. Той намалява астматичните симптоми и пристъпи с по-малко нежелани реакции, отколкото при системно приложение на кортикостероиди.

Формотеролов фумарат

Формотеролов фумарат е селективен агонист на β_2 -адренергичните рецептори с продължително действие. Инхалаторният формотеролов фумарат действа локално в белите дробове като бронходилататор. Бронходилатиращият ефект настъпва бързо, в рамките на 1-3 минути, като продължителността му е най-малко 12 часа след еднократно приложение.

Флутиформ

При 12-седмични клинични изпитвания при възрастни и юноши добавянето на формотерол към флутиказонов пропионат подобрява астматичните симптоми и белодробната функция и понижава пристъпите. Терапевтичният ефект на Флутиформ превишава този на самостоятелно прилаган флутиказонов пропионат.

В 8-седмично клинично изпитване ефектът на Флутиформ върху белодробната функция е най-малко равен с този на комбинацията от флутиказонов пропионат и формотеролов фумарат, приложени като отделни инхалатори. Не са налични дългосточни сравнителни данни за Флутиформ спрямо флутиказонов пропионат и формотеролов фумарат. При изпитвания, продължаващи до 12 месеца и обхващащи възрастни и юноши, няма признаци на отслабване на терапевтичните ефекти.



За Флутиформ се наблюдават тенденции за зависимост доза-реакция по отношение на основните на симптомите параметри, като при пациентите с по-тежка астма е най-вероятно нарастване на ползите от високите спрямо ниските дози.

Педиатрична популация

Във 12-седмично двойно сляпо проучване 512 деца на възраст 5 – 11 години са рандомизирани на терапия с Флутиформ (2 инхалации от 50/5 микрограма два пъти дневно), флутиказон/салметерол или монотерапия с флутиказон. Флутиформ (2 инхалации от 50/5 микрограма два пъти дневно) е бил супериорен спрямо монотерапия с флутиказон и не е показал инфериоритет спрямо флутиказон/салметерол по отношение на промяната от изходното ниво на FEV1 преди и след приемане на дозата в продължение на 12 седмици и FEV1 AUC на 4-я час на седмица 12. Флутиформ (2 инхалации от 50/5 микрограма два пъти дневно) не е бил супериорен спрямо монотерапия с флутиказон по отношение на промяна на FEV1 преди приемане на дозата по време на 12-седмично лечение, но не е показал инфериоритет спрямо флутиказон/салметерол в тази крайна точка.

При второ 12-седмично педиатрично проучване, включващо 6-месечна последваща фаза 210 деца на възраст 4-12 години се лекуват с поддържаща доза Флутиформ (2 инхалации от 50/5 микрограма два пъти дневно) или сравнително лекарство с фиксирана комбинация флутиказон/салметерол. Флутиформ (2 инхалации от 50/5 микрограма два пъти дневно) не е показал инфериоритет спрямо флутиказон/салметерол. Двеста и пет пациенти лекувани с Флутиформ, в последствие завършват 6 месечна последваща фаза, по време на която получават Флутиформ (2 инхалации от 50/5 микрограма два пъти дневно). Флутиформ е бил безопасен и се е понасял добре.

5.2 Фармакокинетични свойства

Флутиказонов пропионат:

Абсорбция

След инхалиране системната абсорбция на флутиказонов пропионат се осъществява предимно през белите дробове, като е демонстрирано, че е линейно свързана с дозата в диапазона 500 до 2 000 микрограма. Първоначално абсорбцията е бърза, след което – продължителна.

Публикуваните проучвания с перорално въвеждане на обозначено и необозначено лекарство демонстрират, че абсолютната перорална системна бионаличност на флутиказонов пропионат е пренебрежима (< 1%) поради съчетанието от непълна абсорбция от стомашно-чревния тракт и основно метаболизиране при първо преминаване.

Разпределение

След интравенозно въвеждане флутиказонов пропионат основно се разпределя в организма. Фазата на първоначално отлагане на флутиказонов пропионат е бърза и съответства на високата му липорастворимост и свързване с тъканите. Обемът на разпределение е средно 4,2 l/kg. Делът флутиказонов пропионат, свързан с човешките плазмени протеини, е средно 91%. Флутиказонов пропионат се свързва слабо и обратимо с еритроцитите и незначително – с човешкия транскортин.

Биотрансформация

Общият клирънс на флутиказонов пропионат е висок (средно 1 093 ml/min), като на бъбречния се падат по-малко от 0,02% от общия. Много високата скорост на клирънса показва, че той е основно чернодробен. Единственият циркулиращ метаболит, установен при човека, е 17 β -карбоксилно-киселинното производно на флутиказонов пропионат, което се образува чрез пътя на подгрупата на изоформа 3A4 на цитохром P450 (CYP 3A4). Този метаболит има по-слаб афинитет (приблизително 1/2 000) от изходното лекарствено средство към глюкокортикоидния рецептор на човешкия белодробен цитозол *in vitro*. Останалите метаболити, установени *in vitro* посредством клетъчна култура от човешки хепатом, не са установени при хора.

Елиминиране



87-100% от пероралната доза се екскретират в изпражненията, до 75% под формата на изходно съединение. Има и неактивен основен метаболит.

След интравенозно въвеждане флутиказонов пропионат демонстрира полиекспоненциална кинетика и има краен елиминационен полуживот от приблизително 7,8 часа. По-малко от 5% от маркирана с радиоизотоп доза се екскретират в урината под формата на метаболити, а останалата част – в изпражненията под формата на изходно лекарствено вещество и метаболити.

Формотеролов фумарат:

Данните относно плазмената фармакокинетика на формотерол са събрани при здрави доброволци след инхалиране на дози, по-високи от препоръчвания диапазон, и при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) след инхалиране на терапевтични дози.

Абсорбция

След инхалиране от здрави доброволци на еднократна доза от 120 микрограма формотеролов фумарат, той бързо се резорбира в плазмата, като достига максимална концентрация от 91,6 pg/ml в рамките на 5 минути от инхалирането. При пациентите с ХОББ, лекувани в продължение на 12 седмици с формотеролов фумарат в доза 12 или 24 микрограма два пъти дневно, плазмените му концентрации варират между съответно 4,0 и 8,9 pg/ml и 8,0 и 17,3 pg/ml 10 минути, 2 часа и 6 часа след инхалирането.

Изпитванията, проучващи кумулативната уринарна екскреция на формотерол и/или неговите (R,R)- и (S,S)-енантиомери след инхалиране на сух прах (12-96 микрограма) или аерозолни форми (12-96 микрограма), показват, че абсорбцията се увеличава линейно с дозата.

След 12-седмично приложение на 12 микрограма или 24 микрограма формотерол на прах два пъти дневно, уринарната екскреция на неизменен формотерол се увеличава с 63-73% при възрастните пациенти с астма, с 19-38% при възрастните пациенти с ХОББ и с 18-84% при децата, което предполага слабо и самоограничаващо се натрупване на формотерол в плазмата след многократно приложение.

Разпределение

Свързването на формотерол с плазмените протеини е 61-64% (34% предимно с албумина).

При концентрационния диапазон, достиган с терапевтичните дози, няма насищане на местата на свързване.

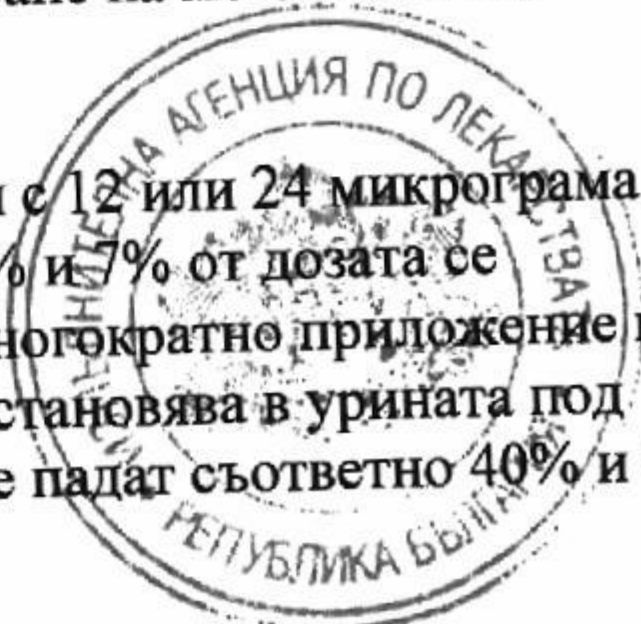
Концентрациите на формотерол, използвани за оценка на свързването с плазмените протеини, са по-високи от постиганите в плазмата след инхалиране на еднократна доза от 120 микрограма.

Биотрансформация

Формотерол се елиминира предимно чрез метаболизиране, като главният път за биотрансформация е пряко глюкуронидиране, а друг път е О-деметиране, последвано от по-нататъшно глюкуронидиране. Второстепенните пътища включват сулфатно конюгиране на формотерол и деформиране, последвано от сулфатно конюгиране. Множество изоензими катализират глюкуронидирането (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 и 2B15) и О-деметирането (CYP 2D6, 2C19, 2C9 и 2A6) на формотерол и следователно възможността за метаболитни лекарствени взаимодействия е ниска. В терапевтично значими концентрации формотерол не инхибира изоензимите на цитохром P450. Кинетиката на формотерол е сходна след еднократно и многократно приложение, което не показва автоиндукция или инхибиране на метаболизма.

Елиминиране

При пациенти с астма и ХОББ, лекувани в продължение на 12 седмици с 12 или 24 микрограма формотеролов фумарат два пъти дневно, съответно приблизително 10% и 7% от дозата се установяват в урината под формата на неизменен формотерол. След многократно приложение на 12 и 24 микрограма при деца с астма приблизително 6% от дозата се установява в урината под формата на неизменен формотерол. На (R,R)- и (S,S)-енантиомерите се падат съответно 40% и 60%



от установения в урината неизменен формотерол след еднократни дози (12 до 120 микрограма) при здрави доброволци и еднократни и многократни дози при пациенти с астма. След еднократна перорална доза ^3H -формотерол, 59-62% от нея се установяват в урината и 32-34% – в изпражненията. Бъбречният клирънс на формотерол е 150 ml/min.

Данните относно плазмената кинетика и скоростта на уринарната екскреция на формотерол след инхалиране при здрави доброволци показват бифазно елиминиране с крайни елиминационни полуживоти на (R,R)- и (S,S)-енантиомерите от съответно 13,9 и 12,3 часа. Пиковата екскреция настъпва бързо, в рамките на 1,5 часа.

Приблизително 6,4-8% от дозата се установява в урината под формата на неизменен формотерол, като на (R,R)- и (S,S)-енантиомерите се падат съответно 40% и 60%.

Флутиформ – (комбинация от флутиказонов пропионат и формотеролов фумарат)

Редица изпитвания проучват фармакокинетичните характеристики на флутиказонов пропионат и формотеролов фумарат от Флутиформ спрямо отделните компоненти, прилагани както заедно, така и поотделно.

Съществуват обаче големи разлики както в рамките на самите фармакокинетични изпитвания, така и между тях. Като цяло е налице тенденция системната експозиция на флутиказон и формотерол да е по-ниска от тази на фиксираната комбинация от флутиказонов пропионат и формотеролов фумарат, отколкото на отделните компоненти, прилагани заедно.

Не е доказана фармакокинетична еквивалентност между Флутиформ и съставните монопродукти. Не са налични дългосрочни сравнителни данни за Флутиформ спрямо флутиказонов пропионат и формотеролов фумарат (вж. точка 5.1).

Абсорбция

Флутиформ – флутиказонов пропионат

След инхалиране от здрави доброволци на еднократна доза от 250 микрограма флутиказонов пропионат от 2 впръсквания Флутиформ 125 микрограма/5 микрограма, флутиказонов пропионат бързо се абсорбира в плазмата, като достига средна максимална плазмена концентрация от 32,8 pg/ml в рамките на 45 минути от инхалирането. При пациенти с астма, приемали еднократни дози флутиказонов пропионат от Флутиформ, средните максимални плазмени концентрации от 15,4 pg/ml и 27,4 pg/ml се постигат в рамките на 20 минути и 30 минути съответно за дозите от 100 микрограма/10 микрограма (2 впръсквания Флутиформ 50 микрограма/5 микрограма) и 250 микрограма/10 микрограма (2 впръсквания Флутиформ 125 микрограма/5 микрограма).

При проучванията с многократно приложение при здрави доброволци дозите Флутиформ от 100 микрограма/10 микрограма, 250 микрограма/10 микрограма и 500 микрограма/20 микрограма водят до средни максимални плазмени концентрации на флутиказон от съответно 21,4, 25,9 до 34,2 и 178 pg/ml. Данните за дозите от 100 микрограма/10 микрограма и 250 микрограма/10 микрограма са генерирани от употребата на устройство без обемна камера, а тези за дозата от 500 микрограма/20 микрограма – от употребата на устройство с обемна камера. Използването на обемна камера AeroChamber Plus® увеличава средната системна (равняваща се на белодробна абсорбция) бионаличност на флутиказон с 35% при здрави доброволци спрямо приложението на Флутиформ единствено през pMDI.

Флутиформ – формотеролов фумарат

След еднократно приложение на Флутиформ при здрави доброволци, доза от 20 микрограма формотеролов фумарат от 2 впръсквания Флутиформ 250 микрограма/10 микрограма води до средна максимална плазмена концентрация на формотерол от 9,92 pg/ml в рамките на 6 минути от инхалирането. След многократно приложение, 20 микрограма формотеролов фумарат от 2 впръсквания Флутиформ 250 микрограма/10 микрограма водят до средна максимална плазмена концентрация на формотерол от 34,4 pg/ml.



Използването на обемна камера AeroChamber Plus® намалява средната системна бионаличност на формотерол с 25% при здрави доброволци спрямо приложението на Флутиформ единствено през рMDI. Това вероятно се дължи на понижаване на абсорбцията от стомашно-чревния тракт, когато се използва обемната камера, компенсиращо очакваното съответно увеличаване на белодробната абсорбция.

Разпределение

Понастоящем няма информация относно свързването с плазмените протеини конкретно за флутиказонов пропионат и формотеролов фумарат от Флутиформ.

Биотрансформация

Понастоящем няма данни относно метаболизирането на флутиказонов пропионат или формотеролов фумарат конкретно след инхалацията от Флутиформ.

Елиминиране

Флутиказонов пропионат

След инхалиране на флутиказонов пропионат от 2 впръсквания Флутиформ 250 микрограма/10 микрограма, той има краен елиминационен полуживот от приблизително 14,2 часа.

Формотеролов фумарат

След инхалиране на формотеролов фумарат от 2 впръсквания Флутиформ 250 микрограма/10 микрограма, той има краен елиминационен полуживот от приблизително 6,5 часа. По-малко от 2% от еднократната доза формотеролов фумарат от Флутиформ се екскретира в урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичността, наблюдавана при проучвания при животни с формотеролов фумарат и флутиказонов пропионат давани в комбинация или поотделно, се състои главно от ефекти, свързани със засилена фармакологична активност. Ефектите върху сърдечно-съдовата система са свързани с приложение на формотерол и включат хиперемия, тахикардия, аритмии и миокардни лезии. При приложение на комбинацията не се наблюдава нито повишение на токсичността, нито поява на неочаквани находки.

При репродуктивни проучвания, проведени при плъхове и зайци с Флутиформ са потвърдени известните ембрио-фетални ефекти на двата отделни компонента, включително забавяне на растежа на плода, непълна осификация, смъртност на ембриона, цепнато небце, оток и промени на скелета. Ефектите са наблюдавани при по-ниски експозиции от тези, които се очакват при прилагане на максималната препоръчителна клинична доза. При много висока системна експозиция на формотерол се наблюдава отчасти намален фертилитет при мъжки плъхове.

При стандартните *in vitro* и *in vivo* тестове не е установена генотоксичност нито за формотеролов фумарат, нито за флутиказонов пропионат, когато се изследват поотделно. Проучвания за карциногенност не са провеждани с комбинацията. Карциногенен потенциал не е идентифициран за флутиказонов пропионат. При мишки и плъхове след приложение на формотерол се наблюдава леко повишение в честотата на доброкачествените тумори на репродуктивната система на женските екземпляри. Този ефект се разглежда като клас-специфичен ефект при гризачи след продължителна експозиция на високи дози на β_2 -агонисти и не предполага никакъв потенциален риск от карциногенност при човека.

Предклиничните проучвания с HFA 227 не показват особен риск за хора на базата на проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев кромогликат
Безводен етанол
Апафлуран HFA 227

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

Срок на годност след отваряне: 3 месеца след отваряне на торбичката от фолио.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C. Да не се съхранява в хладилник или замразява. Ако инхалаторът бъде изложен на замръзване, пациентът трябва да бъде посъветван да го остави на стайна температура за 30 минути, след което да го презареди (вж. точка 4.2).
Флаконът съдържа течност под налягане. Да не се излага на температури, по-високи от 50°C. Да не се пробива, чупи или изгаря, дори когато флаконът очевидно е празен.

6.5 Данни за опаковката

120 впръсквания на инхалатор

Пулверизаторът е бял със сив вграден индикатор за дозите и светлосив капак на мундшука. Суспензията се съдържа в алуминиев флакон под налягане, запечатан със стандартен дозираш вентил. Флаконът е поставен в пулверизатор с натискане и вдишване, снабден с капак на мундшука (и двете изработени от полипропилен) и вграден индикатор за дозите, който показва броя на оставащите впръсквания. Всеки контейнер доставя 120 впръсквания. Сглобеният инхалатор MDI е опакован в торбичка от ламинирано алуминиево фолио и картонена кутия.

Опаковки:

1 инхалатор (120 впръсквания)
мултиопаковка от 3 x 1 инхалатор (120 впръсквания)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

За подробни указания относно използването на лекарствения продукт вижте точка 4.2.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mundipharma Gesellschaft m.b.H
Wiedner Gürtel 13
Turm 24, OG 15
1100 Wien,
Австрия



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Флутиформ 50 микрограма/5 микрограма на впръскване: Рег. № 20120517
Флутиформ 125 микрограма/5 микрограма на впръскване: Рег.20120518
Флутиформ 250 микрограма/10 микрограма на впръскване: Рег.20120519

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 31.10.2012 г.
Дата на последно подновяване: 08.05.2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

