

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Flutiform 50 mikrogram/5 mikrogram per puff, inhalationsspray, suspension.

Flutiform 125 mikrogram/5 mikrogram per puff, inhalationsspray, suspension.

Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram per puff, inhalationsspray, suspension.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje uppmätt dos (utanför ventilen) innehåller:

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

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje puff innehåller 1 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsspray, suspension

Behållaren innehåller vit till benvit flytande suspension. Behållaren sitter i en vit drivenhet med en grå integrerad dosindikator och ett ljusgrått skyddslock för munstycket.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

Flutiform 50 mikrogram/5 mikrogram per puff är avsett för vuxna, ungdomar och barn i åldern 5 år och äldre.

Flutiform 125 mikrogram/5 mikrogram per puff är avsett för vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre.

Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram per puff är endast avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

Det finns inga tillgängliga data för användning av Flutiform hos patienter med KOL. Flutiform ska inte användas hos patienter med KOL.

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

Flutiform levereras med en trycksatt dosreglerad inhalator ("tryck och andas in"), som även innehåller en integrerad dosindikator. Varje inhalator ger minst 120 puffar (60 doser).

Flutiform 50 mikrogram /5 mikrogram per uppmätt dos, inhalationsspray, suspension – enbart

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

Flutiform 50 mikrogram/5 mikrogram per uppmätt dos inhalationsspray, suspension – två inhalationer (puffar) två gånger dagligen, som normalt tas morgon och kväll.

För vuxna och ungdomar:

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

Endast vuxna:

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

Barn under 5 år:

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

Flutiform 125 mikrogram/5 mikrogram per puff, inhalationsspray, suspension – enbart

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

Flutiform 125 mikrogram/5 mikrogram per puff inhalationsspray, suspension – två inhalationer (puffar) två gånger dagligen, som normalt tas morgon och kväll.

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

Endast vuxna:

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

Barn under 12 år:

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

Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram per puff, inhalationsspray, suspension – enbart

Rekommenderad dos för vuxna:

Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram per puff inhalationsspray, suspension – två inhalationer (puffar) två gånger dagligen, som normalt tas morgon och kväll.

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

Ungdomar under 18 års ålder och barn:

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

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

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

Speciella patientgrupper:

Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter.

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

Allmän information:

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

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

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

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

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

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

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

Administreringssätt

Används för inhalation.

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

Drivenheten har ett integrerat räkneverk som räknar ner antalet puffar som finns kvar. Detta räkneverk är färgkodat. Det är från början grönt och när det är färre än 50 puffar kvar blir det gult och när det är färre än 30 puffar kvar blir det rött. Räkneverket räknar ner från 120 till 60 i intervaller på 10, och från 60 till 0 i intervaller på 5.

Patienten ska rådaskontaktas sin förskrivare för att få en ersättningsinhalator när antalet närmar sig noll. Inhalatorn får inte användas när dosindikatorn visar "0".

Förberedelse av inhalatorn

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

- Ta av munstyckets skyddslock och skaka inhalatorn väl.
- Tryck ut en puff från inhalatorn samtidigt som den rikts bort från ansiktet. Detta steg ska utföras 4 gånger.
- Inhalatorn ska alltid skakas omedelbart före användning.

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

Steg som ska följas när inhalatorn används:

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

8. Sätt tillbaka munstyckets skyddslock efter användning.

VIKTIGT: Utför inte steg 2 till 6 för snabbt.

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

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

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

Rengöring:

Patienterna bör uppmanas att läsa bipacksedeln noggrant angående rengöringsinstruktioner.

Inhalatorn ska rengöras en gång i veckan.

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

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

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

Flutiform ska inte användas som förstahandsbehandling av astma.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

att patienten undersöks regelbundet och att dosen inhalerad kortikosteroid minskas till den lägsta dos vid vilken effektiv astmakontroll upprätthålls.

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrik population

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med Flutiform.

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

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

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

Dessutom kan L-dopa, L-tyroxin, oxytocin och alkohol försämra den kardiella toleransen för β_2 sympatomimetika.

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Oral candidiasis Orala svampinfektioner Sinuit	Sällsynta
Metabolism och nutrition	Hyperglykemi	Sällsynta
Psykiska störningar	Sömnlöshet	Mindre vanliga
	Onormala drömmar Agitation	Sällsynta
	Psykomotorisk hyperaktivitet, ångest, depression, aggression, beteendeförändringar (främst hos barn)	Inte känt
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Tremor Yrsel	Mindre vanliga
	Dysgeusi	Sällsynta
Ögon	Dimsyn	Inte känt
Öron och balansorgan	Vertigo	Sällsynta
Hjärtat	Palpitationer Ventrikulär extrasystole	Mindre vanliga
	Angina pectoris Takykardi	Sällsynta
Blodkärll	Hypertoni	Sällsynta

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Exacerbation av astma Dysfoni Halsirritation	Mindre vanliga
	Dyspné Hosta	Sällsynta
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Mindre vanliga
	Diarré Dyspepsi	Sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Mindre vanliga
	Klåda	Sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem Asteni	Sällsynta

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrik population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

Formoterolfumarat:

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

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

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

Flutikasonpropionat:

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika i kombination med kortikosteroider eller övriga medel, exkl. antikolinergika. ATC-kod: R03AK11

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

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

Flutikasonpropionat

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

Formoterolfumarat

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

Flutiform

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

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

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

Pediatrik population

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

med avseende på förändring från baslinjen i FEV₁ före dosering över 12 veckors behandling, men var icke-underlägsen (non-inferior) flutikason/salmeterol avseende denna endpoint.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Flutikasonpropionat:

Absorption

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

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Formoterolfumarat:

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

Absorption

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

formoterol mellan 4,0 och 8,9 pg/ml respektive 8,0 och 17,3 pg/ml vid 10 minuter, 2 timmar och 6 timmar efter inhalation.

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

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

Distribution

Formoterols plasmaproteinbindning är 61-64 % (34 % binds huvudsakligen till albumin).

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

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

Metabolism

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

Eliminering

Hos astma- och KOL-patienter som behandlades i 12 veckor med 12 eller 24 mikrogram formoterolfumarat två gånger dagligen, återfanns ungefär 10 % respektive 7 % av dosen i urinen som oförändrat formoterol. Hos astmatiska barn återfanns ungefär 6 % av dosen i urinen som oförändrat formoterol efter upprepad dosering av 12 och 24 mikrogram. (R,R)- och (S,S)-enantiomererna utgjorde 40 % respektive 60 % av utbytet av oförändrat formoterol efter engångsdoser (12 till 120 mikrogram) i urin hos friska frivilliga försökspersoner och efter engångsdoser och upprepade doser hos astmapatienter. Efter en engångsdos av ³H-formoterol återfanns 59-62 % av dosen i urin och 32-34 % i feces. Renal clearance av formoterol är 150 ml/min.

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

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

Flutiform – (kombination av flutikasonpropionat/formoterolfumarat)

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

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

Farmakokinetisk ekvivalens mellan Flutiform och de enskilda produkterna har inte visats. Långtidsdata som jämför Flutiform med fluticasone propionate och formoterol fumarate finns inte tillgängligt (se avsnitt 5.1).

Absorption

Flutiform – flutikasonpropionat

Efter inhalation av en engångsdos av flutikasonpropionat på 250 mikrogram från 2 puffar av Flutiform 125 mikrogram/5 mikrogram hos friska frivilliga försökspersoner absorberades flutikasonpropionat snabbt till plasma och uppnådde en genomsnittlig maximal plasmakoncentration av flutikason på 32,8 pg/ml inom 45 minuter efter inhalation. Hos astmapatienter som fick engångsdoser av flutikasonpropionat från Flutiform uppnåddes genomsnittliga maximala plasmakoncentration på 15,4 pg/ml och 27,4 pg/ml inom 20 minuter och 30 minuter för doser på 100 mikrogram/10 mikrogram (2 puffar av Flutiform 50 mikrogram/5 mikrogram) respektive 250 mikrogram/10 mikrogram (2 puffar av Flutiform 125 mikrogram/5 mikrogram).

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

Flutiform – formoterolfumarat

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

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

Flutikasonpropionat

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

Formoterolfumarat

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumkromoglikat
Etanol, vattenfri
Apafluran HFA 227

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet vid användning: 3 månader efter öppnandet av foliepåsen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

120 puffar per inhalator

Drivenheten är vit med en grå integrerad dosindikator och ett ljusgrått skyddslock för munstycket. Suspensionen finns i en tryckbehållare av aluminium försedd med en standarddoseringsventil. Denna behållare sätts in i en drivenhet ("tryck-och-andas in") med ett skyddslock för munstycket (båda av polypropen) och en integrerad dosindikator som anger hur många puffar som finns kvar. Varje behållare

levererar 120 puffar. Den hopsatta dosreglerade inhalatorn ligger i en påse av aluminiumfolie och är förpackad i en pappkartong.

Förpackningsstorlekar:

1 inhalator (120 puffar)

3 x 1 inhalator (120 puffar)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mundipharma AB
Mölnadalsvägen 30B
412 63 Göteborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mikrogram/5 mikrogram per puff : 44064

125 mikrogram/5 mikrogram per puff : 44065

250 mikrogram/10 mikrogram per puff: 44066

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-08-23/2017-07-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-07-14