

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flutiform, (50 mikrogramów + 5 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina  
Flutiform, (125 mikrogramów + 5 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina  
Flutiform, (250 mikrogramów + 10 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna odmierzona dawka (ex-valve) zawiera:

- 50 mikrogramów flutykazonu propionianu oraz 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego. Odpowiada to dostarczonej (z dozownika) dawce około 46 mikrogramów flutykazonu propionianu oraz 4,5 mikrograma formoterolu fumaranu dwuwodnego.
- 125 mikrogramów flutykazonu propionianu oraz 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego. Odpowiada to dostarczonej (z dozownika) dawce około 115 mikrogramów flutykazonu propionianu oraz 4,5 mikrograma formoterolu fumaranu dwuwodnego.
- 250 mikrogramów flutykazonu propionianu oraz 10 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego. Odpowiada to dostarczonej (z dozownika) dawce około 230 mikrogramów flutykazonu propionianu oraz 9,0 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina

Pojemnik zawiera zawiesinę o barwie białej do białawej. Pojemnik znajduje się w białym dozowniku ze zintegrowanym szarym licznikiem dawki oraz jasnoszarą osłonką ustnika.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Połączenie ustalonych dawek flutykazonu propionianu i formoterolu fumaranu jest wskazane w regularnym leczeniu astmy, gdy zastosowanie produktu złożonego (wziewnego korytkosteroidu oraz długo działającego agonisty receptorów  $\beta_2$ ) jest właściwe:

- u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli objawów choroby za pomocą korytkosteroidów wziewnych oraz podawanego wziewnie, doraźnie krótko działającego  $\beta_2$ -agonisty lub
- u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno korytkosteroidu wziewnego, jak i długo działającego  $\beta_2$ -agonisty.

Produkt leczniczy Flutiform (50 mikrogramów + 5 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej.

Produkt leczniczy Flutiform (125 mikrogramów + 5 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej.

Produkt leczniczy Flutiform (250 mikrogramów + 10 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną jest wskazany do stosowania wyłącznie u dorosłych.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do stosowania wziewnego.

Należy przeszkolić pacjentów w zakresie stosowania inhalatora. Lekarz powinien regularnie oceniać nasilenie objawów astmy u pacjenta, aby otrzymywana dawka produktu leczniczego Flutiform pozostała optymalna, a zmiana wynikała wyłącznie z zaleceń medycznych. Dawkę należy miareczkować do uzyskania jak najmniejszej dawki produktu leczniczego Flutiform, zapewniającej utrzymanie skutecznej kontroli objawów, podawanej dwa razy na dobę. Kiedy uzyska się kontrolę objawów astmy za pomocą najmniejszej dawki produktu leczniczego Flutiform podawanej wziewnie, dwa razy na dobę, należy ocenić leczenie i rozważyć czy pacjent nie powinien stosować tylko wziewnego kortykosteroidu. Zgodnie z ogólną regułą, dawka powinna być stopniowo zmniejszana do uzyskania najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy. Regularna ocena stanu pacjenta podczas zmiany leczenia jest niezmiernie istotna.

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z POChP. Produktu leczniczego Flutiform nie należy stosować u pacjentów z POChP.

Pacjenci powinni otrzymywać dawkę produktu leczniczego Flutiform, zawierającą ilość flutykazonu propionianu właściwą dla stopnia ciężkości choroby.

Uwaga: Dawka produktu leczniczego Flutiform 50 mikrogramów + 5 mikrogramów nie jest odpowiednią dawką dla osób dorosłych i młodzieży z ciężką astmą. Należy pamiętać, że dawka flutykazonu propionianu w astmie jest tak samo skuteczna, jak dwie dawki innego kortykosteroidu stosowanego wziewnie. Jeśli dany pacjent wymaga podania dawek spoza zaleconego schematu dawkowania produktu leczniczego Flutiform, należy przepisać odpowiednie dawki  $\beta_2$ -agonistów i (lub) wziewnego kortykosteroidu w osobnych inhalatorach, lub zastosować monoterapię odpowiednimi dawkami wziewnego kortykosteroidu.

Produkt leczniczy Flutiform jest podawany za pomocą ciśnieniowego inhalatora typu „naciśnij i wdychaj” z dozownikiem (pMDI), który zawiera również zintegrowany licznik dawek. Każdy inhalator dostarcza co najmniej 120 pojedynczych dawek inhalacyjnych (60 dawek).

*Flutiform (50 mikrogramów + 5 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina – dane dotyczące wyłącznie tego połączenia dawek*

### Dawka zalecana u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej

Flutiform (50 mikrogramów + 5 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina -dwie dawki inhalacyjne (dwa wziewy) dwa razy na dobę, zazwyczaj przyjmowane rano i wieczorem.

U pacjentów z niekontrolowaną astmą, całkowitą dawkę dobową wziewnego kortykosteroidu można zwiększyć przez podanie złożonego produktu leczniczego o większej mocy – np. Flutiform (125 mikrogramów + 5 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina – dwie dawki inhalacyjne, dwa razy na dobę.

### Do stosowania wyłącznie u dorosłych

Jeśli nie uzyskuje się kontroli objawów astmy, można zwiększyć całkowitą dawkę dobową, przez podanie złożonego produktu leczniczego o największej mocy, tj. Flutiform (250 mikrogramów + 10 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina - dwie dawki (dwa wziewy), dwa razy na dobę. Ta największa dawka może być stosowana wyłącznie u dorosłych i nie należy jej podawać młodzieży w wieku 12 lat i starszej.

### Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 12 lat jest ograniczone (patrz punkt 4.4, 4.8, 5.1 i 5.3). Produkt leczniczy Flutiform aerozol inhalacyjny, zawiesina

nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat. **Produktu leczniczego Flutiform nie należy stosować w tej grupie wiekowej.**

*Flutiform (125 mikrogramów+ 5 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina – dane dotyczące wyłącznie tego połączenia dawek*

#### Dawka zalecana u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej

Flutiform (125 mikrogramów + 5 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina - dwie dawki inhalacyjne (dwa wzięwy) dwa razy na dobę, zazwyczaj przyjmowane rano i wieczorem.

Jeśli objawy astmy są odpowiednio kontrolowane, można zmienić sposób leczenia pacjenta przez podanie złożonego produktu leczniczego, ale o mniejszej mocy – np. Flutiform (50 mikrogramów + 5 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną. Dawka powinna być stopniowo zmniejszana do uzyskania najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy.

#### Do stosowania wyłącznie u dorosłych

Jeśli nie uzyskuje się kontroli objawów astmy można zwiększyć całkowitą dawkę dobową, poprzez podanie złożonego produktu leczniczego o największej mocy, tj. Flutiform (250 mikrogramów + 10 mikrogramów) /dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina - dwie dawki (dwa wzięwy), dwa razy na dobę. Ta największa dawka może być stosowana wyłącznie u dorosłych i nie należy jej podawać młodzieży w wieku 12 lat i starszej.

#### Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Brak danych dotyczących stosowania produktu o tej mocy u dzieci i młodzieży. Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu u dzieci w wieku poniżej 12 lat jest ograniczone (patrz punkt 4.4, 4.8, 5.1 i 5.3). Produkt leczniczy Flutiform aerozol inhalacyjny, zawiesina, o każdej mocy nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat. **Produktu leczniczego Flutiform nie należy stosować w tej grupie wiekowej.**

*Flutiform (250 mikrogramów+ 10 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina – dane dotyczące wyłącznie tego połączenia dawek*

#### Dawka zalecana u dorosłych

Flutiform (250 mikrogramów + 10 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina - dwie dawki inhalacyjne (dwa wzięwy) dwa razy na dobę, standardowo przyjmowane rano i wieczorem.

Jeśli objawy astmy są odpowiednio kontrolowane, można zmienić sposób leczenia pacjenta przez podanie złożonego produktu leczniczego o mniejszej mocy, np. Flutiform (125 mikrogramów + 5 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną lub ostatecznie Flutiform (50 mikrogramów + 5 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną. Dawka powinna być stopniowo zmniejszana do uzyskania najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy.

#### Młodzież w wieku poniżej 18 lat i dzieci

Brak danych dotyczących stosowania produktu o tej mocy u dzieci i młodzieży. Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu u dzieci jest ograniczone (patrz punkt 4.4, 4.8, 5.1 i 5.3). **Produkt leczniczy Flutiform aerozol inhalacyjny, zawiesina nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Produktu leczniczego Flutiform nie należy stosować w tej grupie wiekowej.**

Produkt leczniczy Flutiform (250 mikrogramów + 10 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną należy stosować wyłącznie u dorosłych. Dostępne są dawki produktu leczniczego Flutiform o mniejszej mocy tzn. (50 mikrogramów + 5 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną lub (125 mikrogramów + 5 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, które mogą być stosowane u dzieci i młodzieży.

#### Szczególne grupy pacjentów

Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku.

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Flutiform u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 5.2). Lekarz powinien regularnie kontrolować stan pacjentów, aby ustalić najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów astmy. Ponieważ frakcje flutykazonu i formoterolu przenikające do krążenia ogólnego, eliminowane są przede wszystkim na drodze metabolizmu wątrobowego, dlatego można oczekiwać zwiększonej ekspozycji u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

### Informacje ogólne

Wziewne kortykosteroidy stosowane w monoterapii są lekami „pierwszego rzutu” u większości pacjentów. Produkt leczniczy Flutiform nie jest przeznaczony do stosowania w początkowym leczeniu łagodnej astmy. U pacjentów z ciężką postacią astmy terapia wziewnymi kortykosteroidami powinna zostać ustalona przez lekarza przed przepisaniem produktu złożonego.

Pacjentów należy poinformować, że w celu zapewnienia optymalnych korzyści terapeutycznych, produkt leczniczy Flutiform musi być stosowany codziennie, nawet gdy nie występują objawy choroby.

Pacjenci stosujący produkt leczniczy Flutiform nie powinni dodatkowo stosować długo działających  $\beta_2$ -agonistów z jakiegokolwiek powodu. Jeśli w okresie pomiędzy dawkami objawy astmy ulegają nasileniu, w celu zapewnienia natychmiastowej ulgi należy przyjąć wziewny preparat krótko działającego  $\beta_2$ -agonisty.

W przypadku pacjentów leczonych obecnie kortykosteroidami wziewnymi w dawkach średnich do dużych, u których stopień ciężkości choroby daje wyraźne podstawy do leczenia z zastosowaniem dwóch terapii podtrzymujących, zalecana dawka początkowa wynosi dwie inhalacje produktu leczniczego Flutiform (125 mikrogramów + 5 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, dwa razy na dobę.

W przypadku pacjentów mających trudności z synchronizacją ruchów prowadzących do uwolnienia dawki z aerozolu i wykonaniem wdechu, zaleca się użycie komory inhalacyjnej z produktem leczniczym Flutiform. Zaleca się zastosowanie produktu leczniczego Flutiform jedynie z komorą inhalacyjną AeroChamber Plus.

Pacjentów należy przeszkolić jak właściwie stosować i dbać o inhalator i komorę. Należy również sprawdzać technikę stosowaną przez pacjenta w celu zapewnienia optymalnego dostarczenia leku wziewnego do płuc.

Po wprowadzeniu do stosowania komory inhalacyjnej należy zawsze przeprowadzić ponowne miareczkowanie do uzyskania najmniejszej skutecznej dawki produktu leczniczego.

### Sposób podawania

Aby zapewnić właściwe podanie produktu leczniczego, lekarz lub inny personel medyczny powinien przeszkolić pacjenta, w jaki sposób prawidłowo używać inhalatora. Prawidłowe użycie inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (pMDI) ma istotne znaczenie dla skutecznego leczenia. Pacjentom należy zalecić uważne przeczytanie ulotki dla pacjenta i postępowanie zgodnie z instrukcją użycia oraz piktogramami zawartymi w ulotce.

Dozownik posiada zintegrowany licznik dawek, który wskazuje ile dawek (wziewów) leku pozostało. Kiedy ilość pozostałych dawek zbliża się do liczby zero należy skontaktować się z lekarzem, w celu przepisania kolejnego inhalatora. Inhalatora nie wolno używać jeśli licznik dawek wskazuje zero.

### Przygotowanie inhalatora

Przed pierwszym użyciem inhalatora, lub jeśli inhalator nie był używany przez 3 dni lub dłużej, lub był narażony na zamarznięcie lub niskie temperatury (patrz punkt 6.4) należy przygotować inhalator do użycia:

- Zdjąć osłonę z ustnika i mocno wstrząsnąć inhalatorem.
- Uwolnić dawkę z dala od twarzy. Ten krok należy wykonać 4-krotnie.
- Bezpośrednio przed użyciem należy zawsze wstrząsnąć inhalatorem.

O ile to możliwe, podczas wdychania dawki leku z inhalatora, pacjenci powinni stać lub siedzieć w pozycji wyprostowanej.

#### Kroki, jakie należy wykonać w celu użycia inhalatora:

1. Zdjąć osłonę z ustnika i upewnić się, że inhalator jest czysty i pozbawiony kurzu i brudu. Bezpośrednio przed uwolnieniem każdej dawki inhalacyjnej, inhalatorem należy wstrząsnąć.
2. Wykonać wydech, w sposób wygodny oraz możliwie powoli i głęboko.
3. Trzymać pojemnik pionowo, wyprostować ciało i objąć ustnik wargami. Trzymać pojemnik prosto za pomocą kciuka(ów) umieszczonego(ych) na podstawie ustnika oraz palca(ów) wskazującego(ych) na górnej części inhalatora. Nie gryźć ustnika.
4. Jednocześnie należy wykonać powolny i głęboki wdech przez usta. Po rozpoczęciu wdechu nacisnąć górną część inhalatora, aby uwolnić dawkę leku i oddychać nadal równomiernie i głęboko.
5. Wstrzymać oddech na tyle czasu, ile jest to możliwe (najlepiej na około 10 sekund), a potem zrobić powolny wydech. Nie należy wydychać powietrza do inhalatora.
6. Trzymać inhalator w pozycji pionowej przez około pół minuty, następnie wstrząsnąć inhalatorem i powtórzyć kroki od 2 do 5.
7. Po użyciu, założyć osłonę na ustnik.

WAŻNE: Nie należy wykonywać kroków od 2 do 5 w szybkim tempie.

Pacjentom można zalecić ćwiczenie z inhalatorem przed lustrem. Jeśli po inhalacji widoczna jest mgiełka wydobywająca się z inhalatora lub obok ust, procedurę należy powtórzyć od kroku 2.

W przypadku pacjentów z osłabionymi mięśniami dłoni, łatwiejsze może się okazać trzymanie inhalatora obiema rękami. Palce wskazujące powinny być umieszczone na górze pojemnika z aerozolem, a oba kciuki na podstawie inhalatora.

Po inhalacji pacjenci powinni przepłukać wodą usta i gardło lub umyć zęby, aby usunąć pozostałości leku, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia kandydozy jamy ustnej oraz chrypki.

#### Czyszczenie

Pacjentom należy zalecić uważne przeczytanie ulotki dla pacjenta pod kątem instrukcji dotyczących czyszczenia:

Inhalator należy czyścić raz w tygodniu.

- Zdjąć osłonę z ustnika.
- Nie wyjmować pojemnika z plastikowej obudowy.
- Przetrzeć ustnik wewnątrz i z zewnątrz oraz plastikową obudowę suchą ściereczką lub chusteczką higieniczną.
- Założyć osłonkę na ustnik we właściwym położeniu.
- Nie zanurzać metalowego pojemnika w wodzie.

Jeśli pacjent wymaga zastosowania komory inhalacyjnej AeroChamber Plus, należy zalecić pacjentom przeczytanie instrukcji dołączonej przez wytwórcę, aby upewnić się, że pacjenci używają, czyszczą oraz przechowują ją prawidłowo.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Podczas leczenia astmy oskrzelowej należy uwzględniać zasady leczenia stopniowanego, a odpowiedź pacjenta na leczenie należy monitorować poprzez kliniczną ocenę objawów choroby, jak i badania czynności płuc.

Produktu leczniczego Flutiform nie należy stosować do leczenia ostrych objawów astmy, w przypadku których konieczne jest podanie szybko i krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Pacjentom należy zalecać, aby zawsze mieli przy sobie lek stosowany w łagodzeniu ostrego napadu astmy.

Profilaktyczne zastosowanie produktu leczniczego Flutiform w astmie wysiłkowej nie było badane. W takim przypadku, należy rozważyć zastosowanie monoterapii szybko działającym lekiem rozszerzającym oskrzela.

Należy przypominać pacjentom, że dawkę podtrzymującą produktu leczniczego Flutiform należy stosować zgodnie z zaleceniami nawet w okresie bez objawów choroby.

Nie należy rozpoczynać stosowania produktu leczniczego Flutiform u pacjentów podczas zaostrzenia lub znaczącego, bądź ostrego nasilenia astmy.

Podczas leczenia produktem leczniczym Flutiform mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane związane z astmą i zaostrzenia choroby. Jeśli po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Flutiform, objawy astmy pozostaną niekontrolowane lub nasilą się, pacjentów należy poinformować, aby kontynuowali leczenie i skontaktowali się z lekarzem.

Produktu leczniczego Flutiform nie należy stosować jako leku pierwszego rzutu w leczeniu astmy.

W przypadku zwiększenia częstości stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela w celu złagodzenia objawów astmy, jeśli krótko działające leki rozszerzające oskrzela stają się mniej skuteczne lub nieskuteczne, lub jeśli objawy astmy utrzymują się, lekarz powinien zweryfikować leczenie pacjenta najszybciej jak to możliwe, ponieważ powyższe objawy mogą wskazywać na pogorszenie kontroli astmy i konieczność zmiany leczenia.

Nagle i postępujące pogorszenie kontroli astmy jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu. Pacjenta wówczas należy w trybie pilnym poddać ocenie lekarskiej i należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów. Pacjenta należy poddać badaniu lekarskiemu również w sytuacji, gdy aktualna dawka produktu leczniczego Flutiform nie zapewnia odpowiedniej kontroli astmy. Należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia kortykosteroidami.

W momencie uzyskania kontroli objawów astmy, należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Flutiform. Podczas zmniejszania dawki produktu leczniczego istotna jest regularna ocena stanu zdrowia pacjentów. Należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego Flutiform (patrz punkt 4.2).

Z uwagi na ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby, u pacjentów z astmą nie należy nagle przerywać leczenia produktem leczniczym Flutiform. Dawkę leku należy stopniowo zmniejszać pod kontrolą lekarza, który przepisał produkt leczniczy.

Zaostrzenie klinicznych objawów astmy może być spowodowane bakteryjnymi zakażeniami dróg oddechowych. W takim przypadku, konieczne może być zastosowanie odpowiednich antybiotyków, zwiększenie częstości stosowania kortykosteroidów wziewnych oraz krótkotrwałe podawanie doustnych kortykosteroidów. Szybko działający wziewny lek rozszerzający oskrzela powinien być stosowany doraźnie. Jak w przypadku wszystkich leków wziewnych zawierających kortykosteroidy, u pacjentów z czynną lub przebytą gruźlicą płuc lub u pacjentów z grzybiczym, wirusowym lub innym zakażeniem dróg oddechowych, produkt leczniczy Flutiform należy stosować ostrożnie. Każde takie zakażenie, podczas stosowania produktu leczniczego Flutiform musi być zawsze odpowiednio leczone.

Produkt leczniczy Flutiform należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadczynnością tarczycy, guzem chromochłonnym nadnerczy, niewyrównaną cukrzycą, niewyrównaną hipokaliemią lub u pacjentów z

predyspozycją do hipokaliemii, z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, podzastawkowym zwężeniem aorty nieznanego pochodzenia, ciężkim nadciśnieniem tętniczym, tętniakiem lub innymi ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego, takimi jak choroba niedokrwienna serca, tachyarytmie czy ciężka niewydolność serca.

Podczas stosowania dużych dawek  $\beta_2$ -agonistów istnieje ryzyko wystąpienia ciężkiej hipokaliemii. Jednoczesne stosowanie  $\beta_2$ -agonistów i innych leków zmniejszających stężenie potasu lub leków nasilających działanie hipokaliemiczne, np. pochodne ksantynowe, glikokortykosteroidy lub leki moczopędne, może powodować sumowanie się potencjalnego działania zmniejszającego stężenie potasu. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z niestabilną postacią astmy, którzy stosują zmienne dawki doraźnych leków rozszerzających oskrzela, u pacjentów z ostrą, ciężką astmą, u których ryzyko wystąpienia objawów związanych z hipokaliemią może być zwiększone przez niedotlenienie oraz w innych sytuacjach, w których występuje zwiększone prawdopodobieństwo hipokaliemii. W tych przypadkach, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z wydłużeniem odstępu QTc, ponieważ formoterol może powodować wydłużenie odstępu QTc.

U pacjentów z cukrzycą należy rozważyć dodatkowe kontrolowanie stężenia glukozy we krwi, podobnie jak w przypadku leczenia innymi agonistami receptorów  $\beta$ -adrenergicznych.

Należy zachować ostrożność u pacjentów podczas zmiany terapii na produkt leczniczy Flutiform, szczególnie jeśli istnieje jakaś przyczyna sugerująca, że można oczekiwać wystąpienia zaburzeń czynności kory nadnerczy wynikających z wcześniej stosowanej ogólnoustrojowej terapii steroidowej.

Podobnie jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli objawiający się świszczącym i płytkim oddechem po przyjęciu leku. Paradoksalny skurcz oskrzeli wymaga natychmiastowego podania szybko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Flutiform, ocenić stan pacjenta oraz w razie konieczności, zastosować inne leczenie.

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych, szczególnie, jeśli zalecane są duże dawki przez długi okres. Wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego stosowania kortykosteroidów. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, wygląd twarzy jak w zespole Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma i jaskra oraz rzadziej występujący szereg objawów psychicznych lub zmiany zachowania, w tym nadmierna aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, niepokój, depresję lub agresję (szczególnie u dzieci). Dlatego ważne jest, aby regularnie oceniać stan pacjenta, a dawkę kortykosteroidu wziewnego zredukować do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy.

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych może powodować zahamowanie czynności kory nadnerczy i ostry przełom nadnerczowy. Dzieci i młodzież w wieku poniżej 16 lat, przyjmująca duże dawki flutykazonu propionianu (zwykle  $\geq 1000 \mu\text{g}$  na dobę) stanowią grupę szczególnego ryzyka. Bardzo rzadkie przypadki zahamowania czynności kory nadnerczy i ostrego przełomu nadnerczowego były również opisywane podczas stosowania dawek od  $500 \mu\text{g}$  do  $1000 \mu\text{g}$  flutykazonu propionianu. Sytuacje, które mogą wywołać ostry przełom nadnerczowy obejmują: uraz, zabieg chirurgiczny, zakażenie lub szybkie zmniejszenie dawki produktu leczniczego. Objawy nie są zwykle charakterystyczne i mogą obejmować: jadłowstręt, bóle brzucha, zmniejszenie masy ciała, uczucie zmęczenia, bóle głowy, nudności, wymioty, niedociśnienie, zaburzenia świadomości, hipoglikemię i drgawki. W okresie narażenia na stres lub przed planowanym zabiegiem chirurgicznym należy rozważyć dodatkowe doustne podanie kortykosteroidów.

Korzyści wynikające z wziewnego stosowania flutykazonu propionianu obejmują ograniczenie zapotrzebowania na kortykosteroidy doustne. Jednakże, u pacjentów, u których zmieniono leczenie kortykosteroidami doustnymi na leczenie wziewnym flutykazonu propionianem należy liczyć się z ryzykiem wystąpienia zaburzenia rezerwy nadnerczowej przez dłuższy okres. Dotyczy to również

pacjentów, którzy w przeszłości wymagali doraźnego stosowania dużych dawek kortykosteroidów. Możliwość zaburzenia czynności kory nadnerczy należy zawsze uwzględnić w stanach nagłych i sytuacjach związanych ze stresem oraz należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia kortykosteroidami. Przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi może być konieczna konsultacja specjalistyczna w celu oceny stopnia niewydolności kory nadnerczy. W przypadkach, gdy istnieje możliwość zaburzenia czynności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (PPN), należy regularnie monitorować stan pacjentów.

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych podczas skojarzonego stosowania flutykazonu propionianu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Pacjent powinien być poinformowany, że stosowanie wziewnego, złożonego produktu leczniczego o ustalonej dawce stanowi terapię profilaktyczną i należy go stosować regularnie w celu uzyskania optymalnych korzyści nawet, jeśli nie występują objawy choroby.

Stosowanie komory inhalacyjnej może prowadzić do zwiększenia ilości leku dostarczanej do płuc i potencjalnego zwiększenia wchłaniania oraz wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Ponieważ frakcje flutykazonu i formoterolu przenikające do krążenia ogólnego eliminowane są przede wszystkim na drodze metabolizmu wątrobowego, dlatego można oczekiwać zwiększonej ekspozycji u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Należy poinformować pacjentów o zawartości niewielkiej ilości etanolu (około 1,00 mg na dawkę inhalacyjną) w produkcie leczniczym Flutiform. Jednak, ta ilość etanolu jest nieistotna i nie stanowi ryzyka dla pacjentów.

#### Dzieci i młodzież

Zaleca się regularne pomiary wzrostu dzieci leczonych długotrwale wziewnymi kortykosteroidami. Jeżeli wystąpiło spowolnienie wzrostu, należy zweryfikować terapię i zmniejszyć dawkę wziewnego kortykosteroidu, jeśli to możliwe, do najmniejszej dawki, zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy. Ponadto, należy rozważyć skierowanie pacjenta do lekarza pediatry, specjalisty chorób układu oddechowego.

**Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Flutiformu dzieci w wieku poniżej 12 lat. Produkt leczniczy Flutiform nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 12 lat do czasu uzyskania dalszych danych.**

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Flutiform.

Produkt leczniczy Flutiform zawiera sodu kromoglikan w ilości niewykazującej działania farmakologicznego. Pacjenci nie powinni przerywać przyjmowania produktu leczniczego zawierającego kromoglikan.

Flutykazonu propionian, jeden ze składników produktu leczniczego Flutiform, jest substratem cytochromu CYP 3A4. Skutki krótkotrwałego podania silnych inhibitorów CYP 3A4 (np. rytonawiru, atazanawiru, klarytromycyny, indynawiru, itrakonazolu, nelfinawiru, sakwinawiru, ketokonazolu, telitromycyny) w skojarzeniu z produktem leczniczym Flutiform mają mniejsze znaczenie kliniczne, ale podczas długotrwałego leczenia i jednoczesnego podawania takich leków należy zachować ostrożność, jeśli to możliwe. W szczególności należy unikać jednoczesnego podawania z rytonawirem chyba, że korzyści przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych, wynikające ze stosowania glikokortykosteroidów. Brak informacji dotyczących tego typu interakcji dla wziewnego flutykazonu propionianu, ale oczekuje się wyraźnego zwiększenia stężenia flutykazonu propionianu w osoczu. Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy.



Zmiany w zapisie EKG i (lub) hipokaliemia, które mogą wystąpić w wyniku podania leków moczopędnych nieoszczędzających potas (takich jak diuretyki pętlowe lub tiazydowe leki moczopędne) mogą ulec nasileniu po podaniu  $\beta$ -agonistów, zwłaszcza w przypadku przekroczenia zalecanej dawki  $\beta$ -agonistów. Chociaż znaczenie kliniczne tych działań nie jest znane, podczas skojarzonego podawania  $\beta$  agonistów i diuretyków nieoszczędzających potas zaleca się zachowanie ostrożności. Pochodne ksantyny i glikokortykosteroidy mogą nasilać potencjalne działanie hipokaliemiczne  $\beta$ -agonistów.

Dodatkowo lewodopa, lewotyrosyna, oksytocyna oraz alkohol mogą zaburzać tolerancję mięśnia sercowego na  $\beta_2$ -sympatykomimetyki.

Jednoczesne podawanie z inhibitorami monoaminooksydazy oraz z lekami o podobnych właściwościach, takimi jak furazolidon i prokarbazyna, może wywołać nadciśnienie tętnicze.

Zwiększone ryzyko arytmii występuje u pacjentów otrzymujących jednocześnie znieczulenie ogólne z użyciem chlorowcowanych węglowodorów.

Jednoczesne stosowanie innych leków  $\beta$ -adrenergicznych potencjalnie może powodować działanie addycyjne.

Hipokaliemia, u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy, może zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca.

Formoterolu fumaran, podobnie jak w przypadku innych  $\beta_2$ -agonistów, należy podawać z zachowaniem nadzwyczajnej ostrożności u pacjentów leczonych trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub inhibitorami monoaminooksydazy oraz w okresie dwóch tygodni po ich odstawieniu lub innymi lekami wydłużającymi odstęp QT<sub>c</sub>, takimi jak leki przeciwpyschotyczne (w tym pochodne fenotiazyny), chinidyna, dizopiramid, prokainamid, i leki przeciwhistaminowe. Leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT<sub>c</sub>, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

Jeśli istnieje konieczność podania dodatkowych leków adrenergicznych dowolną drogą, należy zachować ostrożność, ponieważ przewidywalne działanie farmakologiczne na układ współczulny może nasilić się.

Antagoniści receptorów beta-adrenergicznych ( $\beta$ -adrenolityki) i formoterolu fumaran podane jednocześnie mogą wzajemnie hamować swoje działanie.  $\beta$ -adrenolityki mogą również powodować silny skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą. Z tego względu, pacjenci z astmą nie powinni być leczeni  $\beta$ -adrenolitykami, włącznie z kroplami do oczu stosowanymi w leczeniu jaskry. Jednakże w pewnych warunkach, np. w ramach profilaktyki po zawale mięśnia sercowego, może nie istnieć żadna akceptowalna alternatywa dla zastosowania  $\beta$ -adrenolityków u pacjentów z astmą. W takiej sytuacji można rozważyć podanie  $\beta$ -adrenolityków kardioselektywnych, choć należy je stosować z zachowaniem ostrożności.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania u kobiet w okresie ciąży flutykazonu propionianu i formoterolu fumaranu, zarówno podawanych w monoterapii jak i w skojarzeniu, ale podawanych z oddzielnych inhalatorów lub wchodzących w skład leków złożonych o ustalonej dawce, tak jak w przypadku produktu leczniczego Flutiform. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Flutiform nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży i jego zastosowanie należy rozważyć jedynie w przypadku, gdy oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu. W takiej sytuacji, w celu utrzymania odpowiedniej kontroli objawów astmy należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego.

Z powodu potencjalnego wpływu  $\beta$ -agonistów na akcję skurczową macicy, stosowanie produktu leczniczego Flutiform do leczenia astmy podczas porodu powinno być ograniczone do tych pacjentek, u których korzyści przewyższają ryzyko.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy flutykazonu propionian lub formoterolu fumaran przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka. Z tego względu należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Flutiform, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią i korzyści dla matki wynikające z leczenia.

#### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność po podaniu produktu leczniczego Flutiform. W czasie badań przeprowadzonych na zwierzętach, po podaniu substancji czynnych w monoterapii, w dawkach istotnych klinicznie, nie stwierdzono wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Flutiform wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Flutiform zgłaszane podczas badań klinicznych są podane w tabeli, wymienione według klasyfikacji układów i narządów. Podstawę klasyfikacji działań niepożądanych stanowią następujące kategorie częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości, działania niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza jamy ustnej, ostre zapalenie zatok	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Nietypowe sny, pobudzenie, bezsenność	Rzadko
	Nadmierna aktywność psychomotoryczna, lęk, depresja, agresywne zachowania, zmiany w zachowaniu (szczególnie u dzieci)	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, drżenie, zawroty głowy, zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Rzadko
Zaburzenia serca	Kołatanie serca, dodatkowe skurcze komorowe	Niezbyt często
	Dławica piersiowa, tachykardia	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Rzadko
Zaburzenia układu	Zaostrzenie astmy,	Niezbyt często

oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	chrypka, podrażnienie gardła	
	Duszność, kaszel	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Niezbyt często
	Biegunka, niestrawność	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki obwodowe	Niezbyt często
	Oslabienie	Rzadko

Jak w przypadku innych terapii wziewnych, po podaniu produktu leczniczego, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z jednoczesnym nasileniem się świszczącego i płytkiego oddechu. Paradoksalny skurcz oskrzeli wymaga natychmiastowego podania szybko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Flutiform, ocenić stan pacjenta oraz w razie konieczności, zastosować inne leczenie.

Ponieważ produkt leczniczy Flutiform zawiera zarówno flutykazonu propionian, jak i formoterolu fumaran, możliwe jest wystąpienie takich samych działań niepożądanych, jak te zgłaszane podczas stosowania tych substancji w monoterapii. Następujące działania niepożądane związane są z flutykazonu propionianem oraz formoterolu fumaranem, ale nie zostały zaobserwowane podczas badań klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Flutiform:

Flutykazonu propionian: reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka, świąd, obrzęk naczynioruchowy (głównie twarzy i części ustno-gardłowej), reakcje anafilaktyczne. Mogą wystąpić ogólnoustrojowe objawy związane ze stosowaniem wziewnych kortykosteroidów, szczególnie w przypadku długotrwałego stosowania dużych dawek. Do możliwych objawów ogólnoustrojowych zalicza się: zespół Cushinga, wygląd twarzy jak w zespole Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę i jaskrę, zaburzenia snu, siniaki, zaniki skóry, podatność na zakażenia. Może wystąpić także zaburzenie zdolności przystosowania się do sytuacji stresowych. Jednak, prawdopodobieństwo wystąpienia tych opisanych objawów ogólnoustrojowych po zastosowaniu wziewnych glikokortykosteroidów jest znacznie mniejsze niż po zastosowaniu glikokortykosteroidów doustnych. Długotrwałe leczenie dużymi dawkami wziewnych kortykosteroidów może prowadzić do istotnego klinicznie zahamowania czynności nadnerczy i ostrego przełomu nadnerczowego. W okresie narażenia na stres (uraz, zabieg chirurgiczny, zakażenie) należy rozważyć dodatkowe doustne podanie kortykosteroidów.

Formoterolu fumaran: reakcje nadwrażliwości, (w tym niedociśnienie, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka) wydłużenie odcinka QTc, hipokaliemia, nudności, bóle mięśni, zwiększenie stężenia mleczanów we krwi. Leczenie  $\beta_2$ -agonistami, takimi jak formoterol może powodować zwiększenie stężenia insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych, glicerolu i związków ketonowych we krwi.

Reakcje nadwrażliwości zgłaszano u pacjentów stosujących wziewnie produkty lecznicze zawierające, jako substancję czynną sodu kromoglikan. Ponieważ produkt leczniczy Flutiform zawiera małe stężenie sodu kromoglikanu, jako substancji pomocniczej, nie stwierdzono czy wystąpienie reakcji nadwrażliwości zależy od dawki.

W przypadku, wystąpienia u pacjenta reakcji nadwrażliwości na produkt leczniczy Flutiform, należy rozpocząć leczenie zgodnie ze schematem leczenia typowej reakcji nadwrażliwości, w tym zastosowanie leków przeciwhistaminowych oraz inne leczenie w razie konieczności. Może okazać się niezbędne

natychmiastowe przerwanie podawania produktu leczniczego Flutiform i wdrożenie innego leczenia astmy.

Chrypkę i kandydozę można łagodzić poprzez płukanie gardła lub jamy ustnej wodą bądź mycie zębów po użyciu produktu leczniczego. Objawową kandydozę można leczyć za pomocą stosowanych miejscowo leków przeciwgrzybiczych, kontynuując jednocześnie terapię produktem leczniczym Flutiform.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących przedawkowania leku Flutiform. Poniżej podano dane dotyczące przedawkowaniu obu substancji stosowanych w monoterapii:

##### Formoterolu fumaran:

Przedawkowanie formoterolu prawdopodobnie prowadzi do wystąpienia nasilonych działań, które są typowe dla  $\beta_2$ -agonistów. W takim przypadku mogą wystąpić następujące działania niepożądane: dławica piersiowa, nadciśnienie lub niedociśnienie, kołatanie serca, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, wydłużenie odstępu QT<sub>c</sub>, bóle głowy, dreszcze, nerwowość, bolesne skurcze mięśni, suchość błon śluzowych jamy ustnej, bezsenność, uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, drgawki, kwasica metaboliczna, hipokaliemia, hiperglikemia, nudności i wymioty.

Leczenie przedawkowania formoterolu polega na przerwaniu stosowania leku i wdrożeniu odpowiedniego leczenia objawowego i(lub) podtrzymującego. Można rozważyć zastosowanie kardioselektywnych antagonistów  $\beta$ -receptorów, mając na uwadze, że taki lek może wywołać skurcz oskrzeli. Nie ma wystarczających danych, aby stwierdzić, czy w przypadkach przedawkowania formoterolu korzystna jest hemodializa. W przypadkach przedawkowania zaleca się monitorowanie czynności serca.

Jeśli konieczne jest przerwanie terapii produktem leczniczym Flutiform z powodu przedawkowania składnika produktu leczniczego, jakim jest  $\beta$ -agonista, należy rozważyć wprowadzenie odpowiedniej steroidowej terapii zastępczej. Należy monitorować stężenie postasu w surowicy, ponieważ może wystąpić hipokaliemia. Należy rozważyć uzupełnienie niedoboru potasu.

##### Flutykazonu propionian:

Ostre przedawkowanie flutykazonu propionianu zwykle nie stanowi problemu klinicznego. Jedynym szkodliwym działaniem po wziewnym zastosowaniu dużych dawek w krótkim okresie czasu jest zahamowanie czynności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (PPN). Czynność osi PPN zwykle powraca do normy po kilku dniach, co można zweryfikować przez oznaczenie stężenia kortyzolu w osoczu. Należy kontynuować leczenie wziewnymi kortykosteroidami w dawce zalecanej do kontroli objawów astmy.

Zgłaszano rzadkie przypadki wystąpienia ostrego przełomu nadnerczowego. Dzieci i młodzież w wieku poniżej 16 lat, przyjmujący duże dawki flutykazonu propionianu: (zwykle  $\geq 1000$  mikrogramów/dobę), mogą być narażeni na szczególne ryzyko. Występujące objawy mogą być niejednoznaczne (jadłowstręt, bóle brzucha, zmniejszenie masy ciała, uczucie zmęczenia, bóle głowy, nudności, wymioty i niedociśnienie). Typowe objawy przełomu nadnerczowego to: zmniejszony poziom świadomości, hipoglikemia i(lub) drgawki.

Długotrwałe stosowanie wziewnego flutykazonu propionianu w dużych dawkach może prowadzić do wystąpienia pewnego stopnia zaniku kory nadnerczy oraz zahamowania czynności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. Może się okazać, że konieczne jest monitorowanie rezerwy nadnerczowej. Możliwe ogólnoustrojowe objawy obejmują: zespół Cushinga, wygląd twarzy jak w zespole Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę i jaskrę (patrz punkt 4.4.).

Podczas leczenia długotrwałego przedawkowania, podanie kortykosteroidów doustnych lub o działaniu ogólnym może okazać się konieczne w przypadku stresu. Wszyscy pacjenci, u których uważa się, że wystąpiło długotrwałe przedawkowanie, powinni być leczeni jak uzależnieni od steroidów za pomocą odpowiedniej dawki podtrzymującej kortykosteroidu o działaniu ogólnym. W stanie stabilnym, leczenie

należy kontynuować stosując wziewny kortykosteroid w zalecanej dawce, zapewniającej kontrolę objawów.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Formoterol i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych

#### **Kod ATC: R03AK07**

#### Mechanizm działania i właściwości farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Flutiform zawiera flutykazonu propionian i formoterolu fumaran. Mechanizmy działania pojedynczych składników opisano poniżej. Te substancje reprezentują dwa rodzaje leków (syntetyczny kortykosteroid i selektywny, długo działający agonista receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych) i jak w przypadku skojarzonego stosowania wziewnego kortykosteroidu i długo działającego agonisty receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych, obserwuje się efekty addytywne pod względem zmniejszenia zaostrzeń astmy.

#### Flutykazonu propionian

Flutykazonu propionian jest syntetycznym glikokortykosteroidem trójfluorowanym o silnym działaniu przeciwzapalnym w obrębie płuc, w przypadku podania drogą wziewną. Flutykazonu propionian zmniejsza objawy i stany zaostrzenia astmy przy mniejszej ilości działań niepożądanych niż w przypadku ogólnego podawania kortykosteroidów.

#### Formoterolu fumaran

Formoterolu fumaran jest długodziałającym selektywnym agonistą receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych. Fumaran formoterolu podawany wziewnie działa miejscowo w płucach, jako lek rozszerzający oskrzela. Początek działania rozszerzającego oskrzela występuje szybko, w ciągu 1 - 3 minut, a czas trwania działania wynosi przynajmniej 12 godzin po pojedynczej dawce.

#### Flutiform

W 12-tygodniowych badaniach klinicznych z udziałem dorosłych i młodzieży, dodanie formoterolu do flutykazonu propionianu złagodziło objawy astmy, poprawiło czynność płuc i zmniejszyło zaostrzenia choroby. Działanie terapeutyczne produktu leczniczego Flutiform przewyższyło działanie terapeutyczne flutykazonu propionianu stosowanego w monoterapii. Brak danych porównawczych produktu leczniczego Flutiform z flutykazonem propionianu, pochodzących z długoterminowych badań.

W badaniu klinicznym trwającym 8 tygodni wpływ produktu leczniczego Flutoform na czynność płuc był co najmniej taki sam, jak w przypadku jednoczesnego podawania flutykazonu propionianu i formoterolu fumaranu z oddzielnych inhalatorów. W badaniach z udziałem dorosłych i młodzieży, trwających do 12 miesięcy, nie stwierdzono żadnych oznak osłabienia działania terapeutycznego.

Trend zależności odpowiedzi klinicznej od zastosowanej dawki produktu leczniczego Flutiform był jednoznaczny dla punktów końcowych korelujących z objawami choroby, dlatego dodatkowa korzyść stosowania dużych dawek - zamiast małych - może być bardziej dostrzegalna u pacjentów z cięższą postacią astmy.

#### Dzieci i młodzież

W trwającym 12 tygodni badaniu z udziałem pacjentów pediatrycznych, obejmującym 6-miesięczną fazę przedłużoną pod kątem bezpieczeństwa w długim okresie, 210 dzieci w wieku 4 - 12 lat leczono dawką podtrzymującą produktu leczniczego Flutiform (2 dawki inhalacyjne 50 mikrogramów + 5 mikrogramów dwa razy na dobę) lub złożonym lekiem porównawczym. Podczas badania trwającego 12 tygodni czynność płuc była co najmniej taka sama, jak w przypadku leku porównawczego. Po 12. tygodniu fazy

głównej, pacjenci mogli wejść w 6-miesięczną fazę rozszerzoną. Trwającą 6 miesięcy fazę rozszerzoną, podczas której produkt leczniczy Flutiform był bezpieczny i dobrze tolerowany, ukończyło 205 pacjentów leczonych produktem leczniczym Flutiform.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Flutykazonu propionian

#### Wchłanianie

Wchłanianie ogólnoustrojowe flutykazonu propionianu po podaniu wziewnym odbywa się głównie w płucach i wykazuje liniową zależność od dawki w zakresie od 500 do 2000 mikrogramów. Początkowo wchłanianie jest szybkie, a następnie wydłużone.

Opublikowane badania przeprowadzone z zastosowaniem doustnego leku oznakowanego i nieoznakowanego, wykazały, że całkowita biodostępność ogólnoustrojowa flutykazonu propionianu po podaniu doustnym jest minimalna (<1%) wynikająca zarówno z niepełnego wchłaniania z układu pokarmowego jak i znaczącego metabolizmu pierwszego przejścia.

#### Dystrybucja

Flutykazonu propionian po podaniu dożylnym jest szeroko dystrybuowany po całym organizmie. Początkowa faza dystrybucji flutykazonu propionianu jest szybka i spójna z dużą rozpuszczalnością w tłuszczach i wiązaniem z tkankami. Objętość dystrybucji wynosi średnio 4,2 l/kg mc. Flutykazonu propionian wiąże się z białkami osocza ludzkiego w około 91%. Flutykazonu propionian słabo i w sposób odwracalny wiąże się z erytrocytami i nie wiąże się w znaczącym stopniu z transkortyną u ludzi.

#### Metabolizm

Całkowity klirens flutykazonu propionianu jest duży (przeciętnie 1093 ml/min), a klirens nerkowy stanowi mniej niż 0,02% klirensu całkowitego. Bardzo wysoki wskaźnik klirensu wskazuje na znaczny klirens wątrobowy. Jedynym krążącym metabolitem wykrywanym u człowieka jest kwas 17β-karboksylowy będący pochodną flutykazonu propionianu, którego powstanie odbywa się z udziałem izoenzymu 3A4 cytochromu P450 (CYP 3A4). Ten metabolit ma mniejsze powinowactwo (około 1/2000) do receptora glikokortykosteroidowego cytozolu komórek płuc u ludzi w warunkach *in vitro*, niż lek macierzysty. U ludzi nie wykryto innych metabolitów wykrytych w warunkach *in vitro* przy użyciu hodowli ludzkich komórek raka wątroby.

#### Eliminacja

Z kałem wydalane jest 87 - 100% dawki podanej drogą doustną, głównie - do 75% - jako cząsteczka macierzysta. Występuje również w postaci nieczynnego głównego metabolitu.

Flutykazonu propionian podany drogą dożylną wykazuje kinetykę wielowykładniczą, a końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 7,8 godziny. Mniej niż 5% dawki znakowanej radioizotopem ulega wydaleniowi z moczem w postaci metabolitów, a reszta jest wydalana z kałem jako związek macierzysty i metabolity.

### Formoterolu fumaran

Dane dotyczące farmakokinetyki formoterolu pochodzą od zdrowych ochotników po podaniu drogą wziewną dawek większych niż zalecany zakres i od pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) po podaniu drogą wziewną dawek terapeutycznych.

#### Wchłanianie

Po inhalacji pojedynczej dawki formoterolu fumaranu 120 mikrogramów przez zdrowych ochotników, formoterol ulegał szybkiemu wchłanianiu do osocza, osiągając maksymalne stężenie na poziomie 91,6 pg/ml w ciągu 5 minut od przyjęcia dawki drogą wziewną. U pacjentów z POChP leczonych formoterolu fumaranem w dawce 12 mikrogramów lub 24 mikrogramy, podawanej dwa razy na dobę,

przez okres 12 tygodni, stężenia formoterolu w osoczu wahały się od 4,0 do 8,9 pg/ml i od 8,0 do 17,3 pg/ml odpowiednio po 10 minutach, 2 godzinach i 6 godzinach po inhalacji.

Badania dotyczące łącznego wydalania z moczem formoterolu i(lub) jego (RR)- i (SS)-enancjomerów, po wziewnym podaniu w postaci suchego proszku (12 - 96 mikrogramów) lub aerozolu (12-96 mikrogramów), wykazały, że wchłanianie zwiększało się liniowo wraz z dawką.

Po 12 tygodniach podawania 12 mikrogramów lub 24 mikrogramów formoterolu w postaci proszku dwa razy na dobę, wydalanie z moczem formoterolu w postaci niezmienionej wzrosło o 63 - 73% u dorosłych pacjentów z astmą, o 19 - 38% u dorosłych pacjentów z POChP i o 18 - 84% u dzieci, co sugeruje mniejsze i samoograniczające się gromadzenie formoterolu w osoczu po wielokrotnym podaniu dawek.

#### Dystrybucja

Wiązanie formoterolu z białkami w osoczu wynosi 61 - 64% (34% głównie z albuminami).

W zakresie stężeń uzyskanych po podaniu dawek terapeutycznych, nie występuje wysycenie miejsc wiązania.

Stężenia formoterolu użyte do oceny wiązania z białkami w osoczu były większe niż stężenia uzyskane w osoczu po podaniu drogą wziewną jednej dawki 120 mikrogramów.

#### Metabolizm

Eliminacja formoterolu następuje głównie poprzez metabolizm. Biotransformacja odbywa się przede wszystkim na drodze bezpośredniej glukuronidacji, a także O-demetylacji, po której następuje dalszy proces glukuronidacji. Mniejsze szlaki obejmują koniugację formoterolu do siarczanów i deformylację, po której następuje koniugacja do siarczanów. Wiele izoenzymów katalizuje proces glukuronidacji (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 i 2B15) i O-demetylacji (CYP 2D6, 2C19, 2C9 i 2A6) formoterolu, w efekcie możliwość interakcji metabolicznej leków jest niewielka. Formoterol nie hamował izoenzymów cytochromu P450 w stężeniach istotnych terapeutycznie. Kinetyka formoterolu jest podobna po podaniu pojedynczej dawki i wielokrotnym podaniu dawek, co wskazuje na brak auto-indukcji lub zahamowania metabolizmu.

#### Eliminacja

U pacjentów z astmą i pacjentów z POChP leczonych przez 12 tygodni formoterolu fumaranem w dawce 12 lub 24 mikrogramy dwa razy na dobę, w moczu odzyskano odpowiednio około 10% i 7% dawki w postaci niezmienionego formoterolu. U dzieci z astmą, w moczu odzyskano około 6% dawki w postaci niezmienionego formoterolu po wielokrotnym podaniu dawek 12 i 24 mikrogramy. (R,R) i (S,S)-enancjomery stanowiły odpowiednio około 40% i 60% odzysku w moczu niezmienionego formoterolu, po pojedynczych dawkach (12 do 120 mikrogramów) u zdrowych ochotników oraz po pojedynczej dawce i wielokrotnych dawkach u pacjentów z astmą.

Po podaniu drogą doustną pojedynczej dawki formoterolu znakowanego trytem <sup>3</sup>H, w moczu odzyskano 59 - 62% dawki, a w kale 32 - 34%. Klirens nerkowy formoterolu wynosi 150 ml/min.

Dane dotyczące kinetyki formoterolu w osoczu i stopień wydalania z moczem po wziewnym podaniu u zdrowych ochotników, wskazują na eliminację dwufazową, z okresami półtrwania w fazie eliminacji (R, R) - i (S, S)-enancjomerów wynoszącymi odpowiednio 13,9 i 12,3 godzin. Szczyt wydalania występuje szybko, w ciągu 1,5 godziny.

Okolo 6,4 - 8% dawki odzyskano w moczu w postaci niezmienionego formoterolu, z (R, R) - i (S, S)-enancjomerami stanowiącymi odpowiednio 40% i 60%.

#### Flutiform (skojarzenie flutykazonu propionianu + formoterolu fumaranu)

W kilku badaniach oceniono właściwości farmakokinetyczne flutykazonu propionianu i formoterolu fumaranu w produkcie leczniczym Flutiform w porównaniu z poszczególnymi składnikami, podawanymi razem lub oddzielnie.

Istnieje duża zmienność zarówno w ramach badań farmakokinetycznych, jak i pomiędzy nimi, jednakże ogólnie występuje tendencja, że ekspozycja ogólnoustrojowa na flutykazon i formoterol jest mniejsza w przypadku produktu leczniczego Flutiform w porównaniu z poszczególnymi składnikami podanymi razem.

### Wchłanianie

#### Flutiform – flutykazonu propionian

Po wziewnym podaniu pojedynczej dawki 250 mikrogramów flutykazonu propionianu w postaci 2 dawek inhalacyjnych produktu leczniczego Flutiform 125 mikrogramów + 5 mikrogramów zdrowym ochotnikom, flutykazonu propionian był szybko wchłaniany do osocza, osiągając średnie maksymalne stężenie w osoczu na poziomie 32,8 pg/ml po 45 minutach od przyjęcia dawki. U pacjentów z astmą, którzy otrzymali pojedyncze dawki flutykazonu propionianu w postaci produktu leczniczego Flutiform, średnie maksymalne stężenia w osoczu na poziomie 15,4 pg/ml i 27,4 pg/ml osiągnięto w ciągu 20 minut i 30 minut odpowiednio dla dawek 100 mikrogramów + 10 mikrogramów (2 dawki inhalacyjne produktu leczniczego Flutiform 50 mikrogramów + 5 mikrogramów) i 250 mikrogramów + 10 mikrogramów (2 dawki inhalacyjne produktu leczniczego Flutiform 125 mikrogramów + 5 mikrogramów).

W badaniach polegających na wielokrotnym podaniu dawek zdrowym ochotnikom, produkt leczniczy Flutiform 100 mikrogramów + 10 mikrogramów, 250 mikrogramów + 10 mikrogramów i 500 mikrogramów + 20 mikrogramów uzyskano średnie maksymalne stężenia flutykazonu w osoczu na poziomie odpowiednio 21,4 pg/ml, od 25,9 pg/ml do 34,2 pg/ml i 178 pg/ml. Dane dotyczące dawek 100 mikrogramów + 10 mikrogramów i 250 mikrogramów + 10 mikrogramów uzyskano w wyniku użycia urządzenia bez komory inhalacyjnej, a dane dotyczące dawki 500 mikrogramów + 20 mikrogramów uzyskano przy użyciu urządzenia z komorą. Zastosowanie komory AeroChamber Plus® zwiększa średnie stężenie ogólnoustrojowe (zgodne z wchłanianiem płucnym) flutykazonu o 35% u zdrowych ochotników w porównaniu z podawaniem produktu leczniczego Flutiform przy użyciu inhalatora pMDI.

Zastosowanie komory AeroChamber Plus® zmniejsza ogólnoustrojową biodostępność formoterolu o 25% u zdrowych ochotników w porównaniu do podawania produktu leczniczego Flutiform za pomocą inhalatora pMDI. Jest to prawdopodobnie spowodowane zmniejszeniem wchłaniania z przewodu pokarmowego, równoważonego jednak przez spodziewane zwiększenie absorpcji w płucach.

#### Flutiform – formoterolu fumaran

Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Flutiform zdrowym ochotnikom - dawka 20 mikrogramów formoterolu fumaranu w postaci dwóch dawek inhalacyjnych produktu leczniczego Flutiform 250 mikrogramów + 10 mikrogramów - uzyskano średnie maksymalne stężenie formoterolu w osoczu na poziomie 9,92 pg/ml w ciągu 6 minut od przyjęcia dawki. Po wielokrotnym podaniu dawki 20 mikrogramów formoterolu fumaranu w postaci 2 dawek inhalacyjnych produktu leczniczego Flutiform 250 mikrogramów + 10 mikrogramów, uzyskano średnie maksymalne stężenie formoterolu w osoczu 34,4 pg/ml.

### Dystrybucja

Brak obecnie danych dotyczących wiązania z białkami osocza flutykazonu propionianu lub formoterolu fumaranu po zastosowaniu produktu leczniczego Flutiform.

### Metabolizm

Brak obecnie danych dotyczących metabolizmu flutykazonu propionianu lub formoterolu fumaranu po zastosowaniu produktu leczniczego Flutiform.

### Eliminacja

#### Flutykazonu propionian

Po wziewnym podaniu flutykazonu propionianu w postaci 2 dawek inhalacyjnych produktu leczniczego Flutiform 250 mikrogramów + 10 mikrogramów, okres półtrwania w fazie eliminacji flutykazonu propionianu wynosi około 14,2 godziny.

#### Formoterolu fumaran



Po wziewnym podaniu formoterolu fumaranu w postaci 2 dawek inhalacyjnych produktu leczniczego Flutiform 250 mikrogramów + 10 mikrogramów, końcowy okres półtrwania eliminacji formoterolu fumaranu wynosi około 6,5 godziny. Wydalaniu z moczem ulega mniej niż 2% pojedynczej dawki fumaranu formoterolu, przyjętego w postaci produktu leczniczego Flutiform.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Toksyczność obserwowana w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach po podaniu formoterolu fumaranu i flutykazonu propionianu w postaci produktu złożonego lub oddzielnie, była związana głównie z nasileniem ich aktywności farmakologicznej. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy związany z podaniem formoterolu obejmował: przekrwienie, tachykardię, zaburzenia rytmu i zmiany w mięśniu sercowym. Podczas podawania produktu złożonego, nie zaobserwowano ani działania toksycznego ani wystąpienia nieoczekiwanych reakcji.

Badania wpływu na rozrodczość przeprowadzone na szczurach i królikach z zastosowaniem produktu leczniczego Flutiform potwierdziły znane działanie obu składników na rozwój zarodka i płodu zwierząt, w tym spowolniony wzrost płodu, niecałkowite kostnienie, śmiertelność zarodków, rozszczep podniebienia, obrzęk i zmiany szkieletowe, włączając opóźnione kostnienie. Działania te obserwowano po ekspozycji na dawki mniejsze niż maksymalne zalecane dawki kliniczne. Obserwowano nieco zmniejszoną płodność u samców szczurów po bardzo dużym narażeniu ogólnoustrojowym na formoterol.

W standardowych badaniach *in vitro* i *in vivo*, po oddzielnym podawaniu zarówno formoterolu fumaranu, jaki i flutykazonu propionianu, nie stwierdzono działania genotoksycznego. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości z zastosowaniem produktu złożonego. Nie stwierdzono potencjalnego działania rakotwórczego w przypadku stosowania flutykazonu propionianu. Obserwowano niewielkie zwiększenie występowania łagodnych guzów w drogach rodnych samic myszy i szczurów po podaniu formoterolu. Działanie to uważa się jako zależne od klasy gryzoni i występujące po długotrwałej ekspozycji na duże dawki  $\beta_2$ -agonistów, co nie wskazuje na jakiegokolwiek potencjalne zagrożenia dla człowieka.

Badania niekliniczne z zastosowaniem HFA 227, dotyczące toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozrodczość nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu kromoglikan  
Etanol bezwodny  
Hydrofluoroalkan HFA 227

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata  
Podczas stosowania: 3 miesiące po pierwszym otwarciu foliowej szaszetki.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Jeśli inhalator był narażony na zamarznięcie, pacjent powinien zostać pouczony, aby pozostawić inhalator

w temperaturze pokojowej przez 30 minut, w celu ogrzania, następnie „przygotować” inhalator jak przed pierwszym użyciem (patrz punkt 4.2).

Pojemnik zawiera płyn pod ciśnieniem. Nie wystawiać na działanie temperatur powyżej 50 °C. Nie przebijać, nie uszkadzać ani nie wrzucać do ognia, nawet, gdy pojemnik wydaje się być pusty.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

120 dawek inhalacyjnych w inhalatorze

Aluminiowy pojemnik pod ciśnieniem (umieszczony w dozowniku typu „naciśnij-i-wdychaj” ) z zaworem dozującym z inhalatorem z PP ze zintegrowanym wskaźnikiem ilości dawek i ustnikiem z PP , w saszetce z laminowaną folią aluminiową, w tekturowym pudełku.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania produktu leczniczego, patrz punkt 4.2.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Mundipharma A/S  
Frydenlundsvej 30  
2950 Vedbæk  
Dania

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Flutiform, 50 mikrogramów + 5 mikrogramów: Pozwolenie nr 20712  
Flutiform, 125 mikrogramów + 5 mikrogramów: Pozwolenie nr 20713  
Flutiform, 250 mikrogramów + 10 mikrogramów: Pozwolenie nr 20714

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

06.11.2012r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

15.05.2017r.