



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Флутиформ К-халер 50 микрограма/5 микрограма на впръскване, суспензия под налягане за инхалация.

Flutiform K-haler 50 microgram/5 microgram per actuation pressurised inhalation, suspension.

Флутиформ К-халер 125 микрограма/5 микрограма на впръскване, суспензия под налягане за инхалация.

Flutiform K-haler 125 microgram/5 microgram per actuation pressurised inhalation, suspension.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка отмерена доза (от вентила) съдържа:

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

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Суспензия под налягане за инхалация

Флаконът съдържа бяла до белезникава суспензия. Флаконът е запечатан в светло сив пулверизатор, който се активизира при вдишване, с вграден индикатор за дозите и оранжев капак на мундщука.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

- За пациенти, които не са достатъчно овладяни с инхалаторни кортикостероиди и инхалаторен краткодействащ β_2 -агонист, прилаган при нужда.
- или
- За пациенти, които вече са достатъчно овладяни с едновременно прилагани инхалаторен кортикостероид и β_2 -агонист с продължително действие.

Флутиформ К-халер е показан при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

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

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

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

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

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

Ако астмата на пациента остава слабо овладяна, общата дневна доза инхалаторен кортикостероид може да бъде увеличена чрез прилагане на по-голямо количество на активното вещество в дозова единица на този комбиниран продукт, т.е. Флутиформ К-халер 125 микрограма/5 микрограма на впръскване, суспензия под налягане за инхалация – две инхалации (впръсквания) два пъти дневно.

Само при възрастни:

Ако астмата на пациента все още остава слабо овладяна, общата дневна доза може да бъде увеличена допълнително чрез смяна от активизиращ се при вдишване Флутиформ К-халер 125 микрограма/5 микрограма на впръскване, на най-високото количество на активното вещество в дозова единица Флутиформ 250 микрограма/10 микрограма на впръскване, приложен чрез инхалатор с натискане и вдишване в доза две инхалации два пъти дневно.

Деца под 12-годишна възраст:

Опитът при деца на възраст под 12 години е ограничен по-скоро при инхалатора с натискане и вдишване, отколкото при този активизиращ се при вдишване инхалатор (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.3). Флутиформ К-халер суспензия под налягане за инхалация с каквото и да било количество на активното вещество в дозова единица не се препоръчва за употреба при деца под 12-годишна възраст. Флутиформ К-халер не трябва да бъде използван при тази мллада възрастова група.



Специални групи пациенти:

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

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

Обща информация:

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

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

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

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

Пациентите трябва да получат указания относно правилната употреба и грижи за инхалатора и техниката на инхалиране, за да се гарантира оптимално достигане на инхалираното лекарство в белите дробове.

Начин на приложение

За инхалаторно приложение.

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

Пулверизаторът има вграден брояч за дозите, който отброява в низходящ ред оставащия брой впръсквания. Този брояч също така е цветно кодиран. Когато остават по-малко от 28 впръсквания, той започва да се променя в червено и пациентът трябва да бъде посъветван да се свърже с лекаря, предписал лечението, за подмяна на инхалатора. Инхалаторът не трябва да се използва, след като индикаторът на дозата отчита „0“ или е станал напълно червен.

Зареждане на инхалатора (подготовка)

Преди първа употреба на инхалатора, или ако не е бил използван в продължение на 3 или повече дни, инхалаторът трябва да бъде подготвен преди употреба:

- Разклатете добре инхалатора преди всяко впръскване.
- Приведете инхалатора в действие като го насочите далеч от лицето си и отворите капачка на мундщука докдето е възможно, и след това отново го затворите. При затваряне на капачка се освобождава едно впръскване. Тази стъпка трябва да бъде повторена 4 пъти.



Ако инхалатора е бил изпускан, излаган на замръзване (виж точка 6.4) или капака на мундщука е бил оставен отворен за повече от 10 минути, то инхалатора трябва да бъде приведен в действие чрез отваряне на капака на мундщука докдето е възможно, и повторно затваряне. При възможност пациентите трябва да стоят или да седят в изправено положение, докато вдишват от инхалатора.

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

1. Инхалаторът трябва да се разклаща непосредствено преди всяко впръскване, за да се осигури равномерното смесване на съдържанието.
2. Издишайте възможно най-бавно и дълбоко.
3. Дръжте инхалатора вертикално, отворете докрай оранжевия капак на мундщука и поставете устни около мундщука. Не захапвайте мундщука.
4. Вдишайте бавно и дълбоко през мундщука, за да освободите впръскване.
5. Докато задържате дъха си, извадете инхалатора от устата и затворете капака на мундщука. Пациентите трябва да задържат дъха си възможно най-дълго, доколкото няма неприятно усещане. Пациентът не трябва да издишва в инхалатора. Ако инхалатора освободи впръскване при затваряне на капака на мундщука, то пациента не е приел лекарството си и трябва да бъде посъветван да повтори стъпки 1 до 5.
6. За второто впръскване, задържете инхалатора вертикално, след това повторете стъпки 1 до 5.

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

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

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

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

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

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



Ако е необходимо употребата на краткодействащи бронходилататори за облекчаване на симптомите на астма да се увеличи, ако краткодействащите бронходилататори станат все по-малко ефективни или неефективни, или астматичните симптоми персистират, пациентът трябва да бъде прегледан от своя лекар колкото е възможно по-скоро, тъй като всичко това може да означава отслабване на контрола върху астмата и да наложи промяна в лечението.

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

При системна и локална употреба на кортикостероиди може да се докладват зрителни нарушения. Ако пациента показва симптоми като замъглено зрение или други зрителни нарушения, то трябва да бъде обмислено насочването му към офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (CSCR), които са съобщавани след употребата на системни или локални кортикостероиди.

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

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

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

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

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

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



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

Педиатрична популация

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

Съобщава се за възможни системни ефекти на индивидуалните компоненти на Флутиформ К-халер, включително синдром на Cushing, кушингоидни прояви, супресия на надбъбречните жлези и забавяне на растежа при деца и юноши. При децата могат също да се наблюдават тревожност, нарушения на съня и промени в поведението, включително хиперактивност и раздразнителност (виж точка 4.8).

Налице са само ограничени данни относно употребата на Флутиформ при деца под 12-годишна възраст. Следователно, Флутиформ К-халер активизиращ се при вдишване инхалатор НЕ се препоръчва за употреба при деца под 12-годишна възраст, докато не бъдат получени допълнителни данни.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

С Флутиформ К-халер не са провеждани официални проучвания за взаимодействия.

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

Флутиказонов пропионат, един от компонентите на Флутиформ, е субстрат за CYP 3A4. Очаква се едновременното лечение с инхибитори на CYP 3A4 (напр. ритонавир, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, нелфинавир, саквинавир, кетоконазол, телитромицин, кобицистат) да увеличи риска от системни нежелани ефекти. Комбинацията трябва да се избягва, освен ако ползата не превишава повишения риск от системни нежелани реакции към кортикостероиди, в такива случаи пациентите трябва да бъдат проследявани за системни нежелани реакции, причинени от кортикостероиди.

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

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

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

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

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



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

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

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

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

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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



4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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



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

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

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

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

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

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

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

Педиатрична популация

Съобщава се за възможни системни ефекти на индивидуалните компоненти на Флутиформ К-халер, включително синдром на Cushing, къшингоидни прояви, супресия на надбъбречните жлези и забавяне на растежа при деца и юноши. При децата могат също да се наблюдават тревожност, нарушения на съня и промени в поведението, включително хиперактивност и раздразнителност. Проучвания, проведени с комбинация с фиксирана доза на флутиказонов пропионат и формотеролов фумарат в инхалатор с натискане и вдишване, са показали подобен профил на безопасност и поносимост, в сравнение с монотерапия с флутиказон при деца на възраст 5-12 години, и флутиказон/салметерол при деца на възраст 4-12 години. Дългосрочното лечение за 6 месеца с инхалатор с натискане и вдишване при деца не е показало никакви признаци на забавяне



на растежа или супресия на надбъбречните жлези. Друго фармакодинамично проучване, проведено при деца е показало подобен ефект върху степента на растежа на подбедрицата, измерена посредством кнемометрия, след лечение с инхалатор с натискане и вдишване, в сравнение с монотерапия с флутиказон за 2 седмици.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

Формотеролов фумарат:

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

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

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

Флутиказонов пропионат:

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

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

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

При лечението на хронично предозиране може да се наложи употреба на перорални или системни кортикостероиди в случай на стрес. Всички пациенти, за които се счита, че имат хронично предозиране, трябва да бъдат лекувани като зависими от стероиди с подходяща поддържаща доза.



системен кортикостероид. След като бъдат стабилизирани, лечението трябва да бъде продължено с инхалаторен кортикостероид в препоръчаната доза за контролиране на симптомите.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

АТС код: R03AK11

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

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

Флутиказонов пропионат

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

Формотеролов фумарат

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

Флутиформ К-халер

При 12-седмични клинични изпитвания при възрастни и юноши при използване на инхалатор с натискане и вдишване, добавянето на формотерол към флутиказонов пропионат подобрява астматичните симптоми и белодробната функция и понижава пристъпите. Терапевтичният ефект на комбинацията от флутиказонов пропионат и формотеролов фумарат превишава този на самостоятелно прилаган флутиказонов пропионат. Не са налични дългосрочни данни, сравняващи комбинацията от флутиказонов пропионат и формотеролов фумарат с флутиказонов пропионат.

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

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

Проведено е фармакокинетично/ фармакодинамично проучване с единична доза, което да сравни фармакокинетиката и фармакодинамиката на флутиказонов пропионат и формотеролов фумарат, доставяни от Флутиформ К-халер и от инхалатор с натискане и вдишване (с и без камера). Фармакокинетичните данни от това проучване се обсъждат в точка 5.2. Фармакодинамичната част от проучването оценя ефекта на формотеролов фумарат доставян от активизиращ се при вдишване



инхалатор върху серумния калий, серумната глюкоза, сърдечната честота, систоличното кръвно налягане и диастоличното кръвно налягане. Установено е, че формотеролов фумарат, доставян от активизиращ се при вдишване инхалатор, върху всеки един от тези параметри е имал ефекти в степен, която не е била клинично значима и междинна между тези на използване на инхалатор с натискане и вдишване, с или без камера.

Педиатрична популация

В 12-седмично двойно сляпо проучване 512 деца на възраст 5 – 12 години са били рандомизирани на инхалатор с натискане и вдишване (2 инхалации от 50/5 микрограма два пъти дневно), флутиказон/салметерол или монотерапия с флутиказон. Групата на инхалатор с натискане и вдишване (2 инхалации от 50/5 микрограма два пъти дневно) е превъзхождала тази на монотерапия с флутиказон и не с по-лоши показатели от флутиказон/салметерол. Подобриенето на белодробната функция с инхалатора с натискане и вдишване (2 инхалации от 50/5 микрограма два пъти дневно), убедително е превишило това с монотерапията с флутиказон.

Във второ 12-седмично педиатрично проучване, включващо 6-месечна последваща фаза, 210 деца на възраст 4-12 години се лекуват с поддържаща доза от инхалатор с натискане и вдишване (2 инхалации от 50/5 микрограма два пъти дневно) или с флутиказон/салметерол. След 12-седмичната основна фаза 208 пациенти навлизат в 6-месечна последваща фаза с едно рамо. Впоследствие 205 пациенти завършват 6-месечната последваща фаза, през която инхалатора с натискане и вдишване е бил безопасен и се е понасял добре.

5.2 Фармакокинетични свойства

Флутиказонов пропионат:

Абсорбция

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

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

Разпределение

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

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

След интравенозно въвеждане флутиказонов пропионат демонстрира полиекспоненциална кинетика и има краен елиминационен полуживот от приблизително 7,8 часа. По-малко от 5% от



маркирана с радиоизотоп доза се екскретират в урината под формата на метаболити, а останалата част – в изпражненията под формата на изходно лекарствено вещество и метаболити.

Формотеролов фумарат:

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

Абсорбция

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

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

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

Разпределение

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

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

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

Биотрансформация

Формотерол се елиминира предимно чрез метаболизиране, като главният път за биотрансформация е пряко глюкурониране, а друг път е О-деметиране, последвано от по-нататъшно глюкурониране. Второстепенните пътища включват сулфатно конюгиране на формотерол и деформиране, последвано от сулфатно конюгиране. Множество изоензими катализират глюкуронирането (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 и 2B15) и О-деметирането (CYP 2D6, 2C19, 2C9 и 2A6) на формотерол и следователно възможността за метаболитни лекарствени взаимодействия е ниска. В терапевтично значими концентрации формотерол не инхибира изоензимите на цитохром Р450. Кинетиката на формотерол е сходна след еднократно и многократно приложение, което не показва автоиндукция или инхибиране на метаболизма.

Елиминиране

При пациенти с астма и ХОББ, лекувани в продължение на 12 седмици с 12 или 24 микрограма формотеролов фумарат два пъти дневно, съответно приблизително 10% и 7% от дозата се установяват в урината под формата на неизменен формотерол. След многократно приложение на 12 и 24 микрограма при деца с астма приблизително 6% от дозата се установява в урината под формата на неизменен формотерол. На (R,R)- и (S,S)-енантиомерите се падат съответно 40% и 60% от установения в урината неизменен формотерол след еднократни дози (12 до 120 микрограма) при здрави доброволци и еднократни и многократни дози при пациенти с астма.

След еднократна перорална доза ³H-формотерол, 59-62% от нея се установяват в урината и 32-34% в изпражненията. Бъбречният клирънс на формотерол е 150 ml/min.

Данните относно плазмената кинетика и скоростта на уринарната екскреция на формотерол след инхалиране при здрави доброволци показват бифазно елиминиране с крайни елиминационни



полуживоти на (R,R)- и (S,S)-енантиомерите от съответно 13,9 и 12,3 часа. Пиковата екскреция настъпва бързо, в рамките на 1,5 часа.

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

Флутиформ К-халер – (комбинация от флутиказонов пропионат и формотеролов фумарат)

Проведени са две фармакокинетични проучвания с еднократна доза за изследване на фармакокинетиката на флутиказонов пропионат и формотеролов фумарат, доставяни от Флутиформ К-халер. Първото проучване сравнява белодробната бионаличност на флутиказонов пропионат и формотеролов фумарат, доставяни от Флутиформ К-халер или от инхалатор с натискане и вдишване (с и без камера) при използване на метода на блок с активен въглен за предотвратяването на абсорбцията на формотерол в стомашно-чревния тракт. Второто проучване сравнява общата системна бионаличност на бионаличност на флутиказонов пропионат и формотеролов фумарат, доставяни от Флутиформ К-халер с тази от инхалатор с натискане и вдишване (с и без камера), и включва етап на фармакодинамично сравнение, в случай, че фармакокинетичната еквивалентност не може да бъде демонстрирана за двете съставки.

Тези проучвания показват, че белодробната бионаличност на общата системна експозиция към флутиказон пропионат при употребата на Флутиформ К-халер е междинна между тази, достигната с инхалатор с натискане и вдишване, с или без камера. Белодробната бионаличност на формотерол при употребата на Флутиформ К-халер е по-голяма от тази, достигната с инхалатор с натискане и вдишване и еквивалентна на тази, достигната с инхалатор с натискане и вдишване с камера. Общата системна експозиция към формотерол с Флутиформ К-халер е подобна на тази инхалатор с натискане и вдишване (въпреки, че биоеквивалентност не е потвърдена), и по-голяма от тази, достигната с инхалатор с натискане и вдишване с камера (което изключва оценената орална абсорбция на формотерол). В обобщение тези данни, допълнени от фармакодинамичните данни за безопасност (виж точка 5.1), показват, Флутиформ К-халер ще има профила на ефективност и безопасност, съвместим с този, демонстриран за флутиказонов пропионат и формотеролов фумарат в инхалатор с натискане и вдишване, с или без камера.

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

Абсорбция

Флутиформ К-халер – флутиказонов пропионат

След инхалиране на еднократна доза от 250 микрограма флутиказонов пропионат от 2 впръсквания Флутиформ К-халер 125 микрограма/5 микрограма от здрави доброволци, на които преди това е бил приложен блок с активен въглен, флутиказонов пропионат бързо се абсорбира в плазмата, като достига средна максимална плазмена концентрация от 25,0 pg/ml флутиказон приблизително 1,3 часа след инхалирането.

След инхалиране на еднократна доза от 250 микрограма флутиказонов пропионат от 2 впръсквания Флутиформ К-халер 125 микрограма/5 микрограма от здрави доброволци, флутиказонов пропионат бързо се абсорбира в плазмата, като достига средна максимална плазмена концентрация от 17,6 pg/ml флутиказон приблизително 1,25 часа след инхалирането.

Флутиформ К-халер – формотеролов фумарат

След инхалиране на еднократна доза от 10 микрограма формотеролов фумарат от 2 впръсквания Флутиформ К-халер 125 микрограма/5 микрограма от здрави доброволци, на които преди това е бил приложен блок с активен въглен, се достига средна максимална плазмена концентрация от 7,8 pg/ml формотерол приблизително 6 минути след инхалирането, която съответства на бионаличността на формотеролов фумарат от белодробната абсорбция.

След инхалиране на еднократна доза от 10 микрограма формотеролов фумарат от 2 впръсквания Флутиформ К-халер 125 микрограма/5 микрограма от здрави доброволци, се достига средна максимална плазмена концентрация от 6,0 pg/ml формотерол приблизително 10 минути след



инхалирането, която съответства на бионаличността на формотеролов фумарат както от белодробната, така и стомашночревната абсорбция.

Разпределение

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

Биотрансформация

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

Елиминиране

Флутиказонов пропионат

След инхалиране на флутиказонов пропионат от 2 впръсквания Флутиформ К-халер 125 микрограма/5 микрограма, той има краен елиминационен полуживот от приблизително 13 часа.

Формотеролов фумарат

След инхалиране на формотеролов фумарат от 2 впръсквания Флутиформ 125 микрограма/5 микрограма, той има краен елиминационен полуживот от приблизително 9,2 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев кромогликат



Безводен етанол
Апафлуран HFA 227

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

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

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C. Да не се съхранява в хладилник или замразява. Ако инхалаторът бъде изложен на замръзване, пациентът трябва да бъде посъветван да го остави на стайна температура за 30 минути, след което да го приведе в действие (вж. точка 4.2).

Флаконът съдържа течност под налягане. Да не се излага на температури, по-високи от 50°C. Да не се пробива, чупи или изгаря, дори когато флаконът очевидно е празен.

6.5 Данни за опаковката

120 впръсквания на инхалатор

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

Опаковки:

1 инхалатор (120 впръсквания)

мултиопаковка от 3 x 1 инхалатор (120 впръсквания)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Флутиформ К-халер 50 микрограма/5 микрограма на впръскване: Рег. № 20170369
Флутиформ К-халер 125 микрограма/5 микрограма на впръскване: Рег. № 20170370

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

Дата на първо разрешаване: 11.12.2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

