

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Flutiform 50 mikrogramů/5 mikrogramů v jedné dávce suspenze k inhalaci v tlakovém obalu

Flutiform 125 mikrogramů/5 mikrogramů v jedné dávce suspenze k inhalaci v tlakovém obalu

Flutiform 250 mikrogramů/10 mikrogramů v jedné dávce suspenze k inhalaci v tlakovém obalu

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna odměřená dávka obsahuje:

- fluticasoni propionas 50 mikrogramů a 5 mikrogramů formoteroli fumaras dihydricus. To odpovídá podané dávce fluticasoni propionas přibližně 46 mikrogramů a formoteroli fumaras dihydricus 4,5 mikrogramu.
- fluticasoni propionas 125 mikrogramů a formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů. To odpovídá podané dávce fluticasoni propionas přibližně 115 mikrogramů a formoteroli fumaras dihydricus 4,5 mikrogramu.
- fluticasoni propionas 250 mikrogramů a formoteroli fumaras dihydricus 10 mikrogramů. To odpovídá podané dávce fluticasoni propionas přibližně 230 mikrogramů a formoteroli fumaras dihydricus 9 mikrogramů.

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna dávka obsahuje 1 mg ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu

Nádobka obsahuje bílou nebo téměř bílou kapalnou suspenzi. Nádobka je v bílém spouštěči s šedým integrovaným indikátorem dávek a světle šedým krytem náustku.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Tato fixní kombinace flutikason-propionátu a formoterol-fumarátu (Flutiform) je indikována pro pravidelnou léčbu astmatu, kdy je vhodné použití kombinovaného přípravku (inhalačního kortikosteroidu a dlouhodobě působícího  $\beta_2$  agonisty):

- u pacientů, kteří nejsou pod adekvátní kontrolou pomocí inhalačních kortikosteroidů a inhalovaného krátkodobě působícího  $\beta_2$  agonisty užívaného dle potřeby
- nebo
- u pacientů, kteří jsou již pod adekvátní kontrolou pomocí inhalačního kortikosteroidu a dlouhodobě působícího  $\beta_2$  agonisty.

Přípravek Flutiform 50 mikrogramů/5 mikrogramů v jedné dávce je indikován u dospělých, dospívajících a dětí od 5 let.

Přípravek Flutiform 125 mikrogramů/5 mikrogramů v jedné dávce je indikován u dospělých a dospívajících od 12 let.

Přípravek Flutiform 250 mikrogramů/10 mikrogramů v jedné dávce je indikován pouze u dospělých.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Pacienty je nutné zaškolit v používání inhalátoru a je třeba, aby lékař pravidelně přehodnocoval jejich astma, aby síla přípravku Flutiform zůstala optimální a byla změněna pouze na základě doporučení lékaře. Dávku je třeba titrovat na nejnižší dávku, při které je zachována účinná kontrola symptomů. Jakmile je astma pod kontrolou při nejnižší dávce přípravku Flutiform podávané dvakrát denně, má být léčba přezkoumána a je třeba zvážit, zda lze pacienta převést na podávání samotného inhalačního kortikosteroidu. Platí obecná zásada titrace dávky na nejnižší dávku, při které je zachována účinná kontrola symptomů. Nanejvýš důležitá je pravidelná kontrola pacientů při snižování dávky.

Nejsou k dispozici údaje o používání přípravku Flutiform u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN). Pacienti s CHOPN by přípravek Flutiform neměli užívat.

Pacientům je třeba poskytnout inhalátor obsahující vhodnou dávku flutikason-propionátu podle závažnosti onemocnění. Poznámka: Přípravek Flutiform 50 mikrogramů/5 mikrogramů v jedné dávce není vhodný pro dospělé a dospívající s těžkým astmatem. Předepisující lékaři by si měli být vědomi, že u pacientů s astmatem je flutikason-propionát stejně účinný jako některé jiné inhalační steroidy, je-li podáván v přibližně poloviční celkové denní dávce (v mikrogramech). Jestliže individuální pacient vyžaduje dávky mimo doporučené dávkování, je třeba předepsat vhodné dávky  $\beta_2$ -agonisty a/nebo inhalačního kortikosteroidu v samostatných inhalátorech, nebo vhodné dávky samotného inhalačního kortikosteroidu.

Inhalátor Flutiform je tlakový dávkovací inhalátor (pMDI), který také obsahuje zabudovaný indikátor dávek. Jeden inhalátor obsahuje minimálně 120 inhalačních vstříků (60 dávek).

*Pouze Flutiform 50 mikrogramů/5 mikrogramů v jedné dávce, suspenze k inhalaci v tlakovém obalu*

### Doporučená dávka pro dospělé, dospívající a děti od 5 let:

Flutiform 50 mikrogramů/5 mikrogramů v jedné dávce, suspenze k inhalaci v tlakovém obalu - dva inhalační vstříky dvakrát denně, obvykle ráno a večer.

### Dospělí a dospívající

Není-li pacientovo astma pod dostatečnou kontrolou, lze celkovou denní dávku inhalačních kortikosteroidů zvýšit podáním vyšší síly tohoto kombinovaného přípravku, tj. Flutiform 125 mikrogramů/5 mikrogramů v jedné dávce, suspenze k inhalaci v tlakovém obalu - dva inhalační vstříky dvakrát denně. Tato síla se nemá používat u dětí do 12 let.

### Pouze pro dospělé:

Není-li astma stále pod dostatečnou kontrolou, lze celkovou denní dávku dále zvýšit podáním nejvyšší síly tohoto kombinovaného přípravku, tj. Flutiform 250 mikrogramů/10 mikrogramů v jedné dávce, suspenze k inhalaci v tlakovém obalu - dva inhalační vstříky dvakrát denně. Tato nejvyšší síla je určena pouze pro dospělé, nemá se používat u dospívajících a dětí.

#### Děti do 5 let:

Zkušenosti u dětí do 5 let jsou omezené (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.3). Užívání Flutiform, suspenze k inhalaci v tlakovém obalu v jakékoli síle se nedoporučuje pro použití u dětí do 5 let; **přípravek Flutiform se u této věkové skupiny nemá používat.**

*Pouze Flutiform 125 mikrogramů/5 mikrogramů v jedné dávce, suspenze k inhalaci v tlakovém obalu*

#### Doporučená dávka pro dospělé a dospívající od 12 let:

Flutiform 125 mikrogramů/5 mikrogramů v jedné dávce, suspenze k inhalaci v tlakovém obalu - dva inhalační vstříky dvakrát denně, obvykle ráno a večer.

Je-li astma pod dostatečnou kontrolou, lze pacienty převést na nejnižší sílu tohoto kombinovaného přípravku, tj. Flutiform 50 mikrogramů/5 mikrogramů v jedné dávce. Pacientovu dávku je třeba titrovat na nejnižší dávku, při které je zachována účinná kontrola symptomů.

#### Pouze pro dospělé:

Není-li astma stále pod dostatečnou kontrolou, lze celkovou denní dávku dále zvýšit podáním nejvyšší síly tohoto kombinovaného přípravku, tj. Flutiform 250 mikrogramů/10 mikrogramů v jedné dávce, suspenze k inhalaci v tlakovém obalu - dva inhalační vstříky dvakrát denně. Tato nejvyšší síla je určena pouze pro dospělé, nemá se používat u dospívajících od 12 let.

#### Děti do 12 let:

O užívání této síly přípravku Flutiform nejsou u dětí k dispozici žádné údaje. Zkušenosti u dětí do 12 let věku jsou omezené na nejnižší sílu (50 mikrogramů/5 mikrogramů) (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.3). Používání přípravku Flutiform, suspenze k inhalaci v tlakovém obalu v této síle (125 mikrogramů/5 mikrogramů) se nedoporučuje u dětí do 12 let; **přípravek Flutiform 125 mikrogramů/5 mikrogramů v jedné dávce se u této věkové skupiny nemá používat.**

*Pouze Flutiform 250 mikrogramů/10 mikrogramů v jedné dávce, suspenze k inhalaci v tlakovém obalu*  
Doporučená dávka pro dospělé:

Flutiform 250 mikrogramů/10 mikrogramů v jedné dávce, suspenze k inhalaci v tlakovém obalu - dva inhalační vstříky dvakrát denně, obvykle ráno a večer.

Je-li astma pod dostatečnou kontrolou, lze pacienty převést na nižší sílu tohoto kombinovaného přípravku, tj. Flutiform 125 mikrogramů/5 mikrogramů v jedné dávce nebo posléze na Flutiform 50 mikrogramů/5 mikrogramů v jedné dávce. Pacientovu dávku je třeba titrovat na nejnižší dávku, při které je zachována účinná kontrola symptomů.

#### Dospívající do 18 let a děti:

O užívání této síly přípravku Flutiform nejsou u dětí a dospívajících k dispozici žádné údaje. Zkušenosti u dětí jsou omezené na nejnižší sílu (50 mikrogramů/5 mikrogramů) (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.3).

**Používání přípravku Flutiform, suspenze k inhalaci v tlakovém obalu v této síle (250 mikrogramů/10 mikrogramů) se nedoporučuje u dětí a dospívajících; přípravek Flutiform 250 mikrogramů/10 mikrogramů v jedné dávce se u této věkové skupiny nemá používat.**

**Flutiform 250 mikrogramů/10 mikrogramů v jedné dávce se nemá používat u dospívajících a dětí,** jsou však k dispozici nižší síly, tj. 50 mikrogramů/5 mikrogramů v jedné dávce, která může být použita u dětí a dospívajících, nebo 125 mikrogramů/5 mikrogramů v jedné dávce, která může být použita u dospívajících.

#### Zvláštní skupiny pacientů:

U starších pacientů není nutné upravovat dávku.

Nejsou k dispozici údaje o používání přípravku Flutiform pacienty s poruchou funkce jater a ledvin (viz bod 5.2). Tito pacienti mají být pravidelně monitorováni lékařem, aby byla zajištěna titrace na nejnižší

dávku, při které je zachována účinná kontrola symptomů. Vzhledem k tomu, že frakce flutikasonu a formoterolu, které se dostanou do systémového oběhu, jsou primárně vylučovány prostřednictvím jaterního metabolismu, u pacientů s těžkou poruchou funkce jater lze očekávat zvýšenou expozici.

### **Obecné informace:**

Inhalační kortikosteroidy (samostatně) jsou pro většinu pacientů léčbou první linie. Přípravek Flutiform není určen pro počáteční léčbu mírného astmatu. U pacientů s těžkým astmatem by před předepsáním fixní kombinace měla být stanovena léčba inhalačními kortikosteroidy.

Je třeba informovat pacienty, že pro optimální přínos se přípravek Flutiform musí užívat denně, i v případech asymptomatických pacientů.

Pacienti používající přípravek Flutiform by neměli z jakéhokoliv důvodu užívat další dlouhodobě působící  $\beta_2$ -agonisty.

Dojde-li v období mezi dvěma dávkami k zesílení astmatických symptomů, lze k okamžité úlevě užít krátkodobě působícího  $\beta_2$ -agonistu.

U pacientů, kteří dostávají v současné době střední až vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů a u nichž závažnost onemocnění jednoznačně vyžaduje léčbu dvěma udržovacími terapiemi, je doporučena počáteční dávka dvě inhalace přípravku Flutiform 125 mikrogramů/5 mikrogramů v jedné dávce dvakrát denně.

Použití nástavce se doporučuje u pacientů, pro které je obtížné synchronizovat ovládání aerosolu s nádechem. Doporučeným nástavcem pro užívání přípravku Flutiform je *AeroChamber Plus Flow-Vu*.

Pacienti by měli být poučeni o správném používání inhalátoru a nástavce a jak o ně pečovat a měli by ověřit jejich funkci, aby se zajistil optimální přísun inhalovaného léčiva do plic.

Po zavedení používání nástavce by měla vždy následovat retitrace na nejnižší účinnou dávku.

### **Způsob podání**

Inhalační podání.

Pro zajištění náležitého podání léčiva by lékař nebo jiný zdravotnický personál měl pacientovi ukázat, jak inhalátor správně používat. Správné použití tlakového dávkovacího inhalátoru (pMDI) je nezbytné pro úspěšnou léčbu. Pacient by měl být poučen, aby si pečlivě přečetl příbalovou informaci a postupoval podle návodu k použití a pictogramů, které jsou v ní uvedeny.

Spouštěč má integrované počítadlo, které udává, kolik inhalačních vstříků je ještě k dispozici. Toto počítadlo je barevně rozlišeno. Začíná zelenou barvou, když zbývá méně než 50 vstříků, změní se na žlutou, a když zbývá méně než 30 vstříků, změní na červenou. Počítadlo odpočítává od 120 do 60 v intervalech po 10 a od 60 až do 0 v intervalech po 5. Když se počítadlo blíží k nule, měl by pacient kontaktovat svého lékaře a požádat o náhradní inhalátor. Inhalátor se nesmí používat, je-li počítadlo na nule.

### **Příprava inhalátoru**

Před prvním použitím inhalátoru nebo v případě, že nebyl použit 3 nebo více dnů, nebo byl-li vystaven nízkým teplotám nebo mrazu (viz bod 6.4), je třeba inhalátor připravit:

- Sejměte kryt náustku a inhalátor důkladně protřepejte.
- Odstráňte směrem od obličeje. Tento krok musí být proveden čtyřikrát.
- Inhalátor se má protřepat vždy bezprostředně před použitím.

Je-li to možné, mají pacienti při inhalaci stát nebo sedět ve vzpřímené poloze.

### **Kroky při použití inhalátoru:**

1. Sejměte kryt náustku a zkontrolujte, zda je náustek čistý, bez prachu a nečistot.

2. Inhalátor se má protřepat bezprostředně před uvolněním každého inhalačního vstřiku, aby bylo zajištěno, že obsah je stejnoměrně promíchán.
3. Pomalu a co nehlouběji vydechněte tak, aby to pro Vás bylo příjemné.
4. Držte nádobku směrem vzhůru a náustek sevřete mezi rty. Držte inhalátor palcem na spodní části náustku a ukazovákem /ukazováky na horní části inhalátoru. Nekousejte do náustku.
5. Pomalu a hluboce se nadechněte ústy. Jakmile se začnete nadechovat, stiskněte horní část inhalátoru, aby se uvolnil jeden inhalační vstřík a plynule a zhluboka dokončete nádech (ideálně asi na 2-3 sekundy u dětí a na 4-5 sekund u dospělých).
6. Během zadržování dechu vyjměte inhalátor z úst. Zadržte dech tak dlouho, jak je to pro Vás příjemné. Nevydechujte do inhalátoru.
7. Před druhým vstřikem držte inhalátor ve svislé poloze a opakujte kroky 2 až 6.
8. Po použití nasad'te kryt na náustek.

**DŮLEŽITÉ:** Neprovádějte kroky 2 až 6 příliš rychle.

Pacientům lze doporučit, aby postup nacvičili před zrcadlem. Jestliže po inhalaci vychází mlha z inhalátoru nebo po stranách úst, je třeba opakovat postup od kroku 2.

Pro pacienty, kteří mají slabé ruce, může být snazší držet inhalátor oběma rukama. Ukazováky by proto měly být umístěny na horní části nádobky inhalátoru a oba palce na spodní straně inhalátoru.

Po inhalaci by si pacienti měli vypláchnout ústa, vykloktat vodou nebo vyčistit zuby a vyplivnout zbytky přípravku, aby se minimalizovalo riziko orální kandidózy nebo dysfonie.

#### Čištění:

Pacienti by měli být poučeni, aby si pečlivě přečetli návod k čištění uvedený v příbalové informaci. Inhalátor se má čistit jednou týdně.

- Sejměte kryt náustku.
- Nevyjímejte nádobku z plastového obalu.
- Otrete vnitřní i vnější povrch náustku a plastového obalu suchým hadříkem nebo papírovým kapesníkem.
- Nasad'te kryt náustku ve správném směru.
- Kovovou nádobku nenamáčejte.

Pokud pacient vyžaduje nástavec *AeroChamber Plus Flow-Vu*, musí být poučen, aby si přečetl pokyny výrobce pro zajištění správného použití, čištění a údržby.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Léčba astmatu by měla za normálních okolností probíhat podle stupňovitěho programu a reakce pacientů by měly být sledovány klinicky a pomocí funkčního vyšetření plic.

Přípravek Flutiform se nemá používat k léčbě akutních astmatických příznaků, které vyžadují použití bronchodilatans s rychlým a krátkodobým účinkem. Pacienti mají být poučeni, aby měli svůj lék, který jim poskytuje úlevu při akutních astmatických záchvatech, vždy k dispozici.

Profylaktické používání přípravku Flutiform při astmatu vyvolaném námahou nebylo zkoumáno. Pro takové použití má být zvážen samostatný bronchodilatátor s rychlým účinkem.

Pacienti mají být upozorněni, aby užívali udržovací dávky přípravku Flutiform, i když jsou asymptomatictí.

Zahájení používání přípravku Flutiform není vhodné během exacerbace onemocnění, při výrazném nebo akutním zhoršení astmatu.

V průběhu léčby přípravkem Flutiform se mohou vyskytnout závažné nežádoucí účinky spojené s astmatem a exacerbace onemocnění. Pacienti mají být požádáni, aby pokračovali v léčbě, ale aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud symptomy astmatu po zahájení užívání přípravku Flutiform zůstanou stejné nebo se zhorší.

Přípravek Flutiform se nemá používat jako první léčba astmatu.

Při rostoucím používání krátkodobě působících bronchodilatancí k úlevě od příznaků astmatu, při snížení jejich účinku nebo neúčinnosti a přetrvávání symptomů astmatu mají být pacienti co nejdříve vyšetřeni lékařem, protože tyto potíže mohou znamenat zhoršení kontroly astmatu a může být nutná změna léčby.

Náhlé a progresivní zhoršení kontroly astmatu znamená potenciální ohrožení života a pacient má bezodkladně podstoupit lékařské posouzení. Je třeba zvážit zvýšenou léčbu kortikosteroidy. Pacient má být také lékařsky vyšetřen, jakmile současná dávka přípravku Flutiform přestane zajišťovat adekvátní kontrolu astmatu. Je třeba zvážit dodatečnou léčbu kortikosteroidy.

Po zvládnutí příznaků astmatu lze zvážit postupné snižování dávky přípravku Flutiform. Při snižování dávky je nutná pravidelná kontrola pacientů. Má se používat nejnižší účinná dávka přípravku Flutiform (viz bod 4.2).

U pacientů s astmatem se léčba přípravkem Flutiform nemá přerušovat náhle vzhledem k riziku exacerbace onemocnění. Dávky se mají snižovat pod dohledem předepisujícího lékaře.

Exacerbace klinických příznaků astmatu může být způsobena akutní bakteriální infekcí respiračního traktu a léčba může vyžadovat odpovídající antibiotika, zvýšenou dávku inhalačních kortikosteroidů a krátkou léčbu perorálními kortikosteroidy. Jako záchranná medikace by měl být použit inhalační bronchodilatátor s rychlým účinkem.

Stejně jako všechny inhalační léky obsahující kortikosteroidy by se měl přípravek Flutiform podávat opatrně pacientům s plicní tuberkulózou, tuberkulózou v klidovém stádiu, nebo pacientům s mykotickými, virovými nebo jinými infekcemi dýchacích cest. Při používání přípravku Flutiform musí být tyto infekce adekvátně léčeny.

Opatrného používání přípravku Flutiform je třeba u pacientů s tyreotoxikózou, feochromocytomem, diabetem mellitus, neléčenou hypokalémií nebo u pacientů s predispozicí k nízké hladině draslíku v séru, hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií, idiopatickou subvalvulární stenózou aorty, těžkou hypertenzí, aneurysmatem a jinými závažnými kardiovaskulárními poruchami, jako je ischemická choroba srdeční, srdeční arytmie nebo těžké srdeční selhání.

Potenciálně závažná hypokalémie může být důsledkem vysoké dávky  $\beta_2$  agonistů. Současná léčba  $\beta_2$  agonisty s léky, které mohou vyvolat hypokalémii nebo potencovat hypokalemický efekt, např. xantinovými deriváty, steroidy a diuretiky, může zvýšit možný hypokalemický účinek  $\beta_2$  agonistů. Zvláštní opatrnost se doporučuje u nestabilního astmatu s variabilním užíváním úlevových bronchodilatátorů a u akutního těžkého astmatu, protože s tím spojené riziko může být zvýšeno hypoxií a za jiných podmínek, kdy je zvýšená pravděpodobnost nežádoucích účinků hypokalémie. Za těchto okolností se doporučuje monitorování hladiny draslíku v séru.

Opatrnosti je třeba při léčbě pacientů s existujícím prodloužením QTc intervalu. Podávání samotného formoterolu může vyvolat prodloužení QTc intervalu.

Stejně jako u všech  $\beta_2$  agonistů je třeba u diabetických pacientů zvážit dodatečné kontroly krevního cukru.

Opatrnosti je třeba i v případě převádění pacienta na léčbu přípravkem Flutiform, zejména pokud existuje důvod se domnívat, že funkce nadledvin je poškozena předchozí léčbou systémovými steroidy.

Stejně jako u jiných inhalačních terapií se může vyskytnout paradoxní bronchospasmus s okamžitým zesílením sípání a dušnosti po podání dávky. Paradoxní bronchospasmus reaguje na rychle působící inhalační bronchodilatátor a má být ihned léčen. Léčbu přípravkem Flutiform je třeba ihned ukončit, pacienta vyšetřit a v případě potřeby zahájit alternativní léčbu.

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů. Systémové účinky se mohou vyskytnout u kteréhokoliv inhalačního kortikosteroidu, zvláště při vysokých dávkách předepsaných na delší dobu. Tyto účinky mají mnohem menší pravděpodobnost výskytu než u perorálně užívaných kortikosteroidů. Možné systémové účinky zahrnují Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, adrenální supresi, retardaci růstu u dětí a dospívajících, pokles minerální kostní denzity, kataraktu, glaukom a vzácněji řadu psychologických a behaviorálních účinků včetně psychomotorické hyperaktivity, poruch spánku, úzkosti, deprese nebo agrese (zvláště u dětí). Je proto důležité, aby byl pacient pravidelně sledován a dávka inhalačního kortikosteroidu snížena na nejnižší dávku, u které je zachována účinná kontrola astmatu.

Dlouhodobá léčba pacientů vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů může vést k potlačení funkce nadledvin a akutní adrenální krizi. Zvláště ohroženy mohou být děti a dospívající do 16 let používající vysoké dávky flutikason-propionátu (obvykle  $\geq 1000$  mikrogramů/den). Velmi vzácné případy adrenální suprese a akutní adrenální krize byly rovněž popsány při dávkách flutikason-propionátu mezi 500 a méně než 1000 mikrogramů. Situace, které by mohly potenciálně vyvolat akutní adrenální krizi, zahrnují trauma, chirurgický zákrok, infekci nebo rychlé snížení dávky. Projevující se symptomy jsou obvykle nejasné a mohou zahrnovat nechutenství, bolest břicha, úbytek tělesné hmotnosti, únavu, bolest hlavy, nevolnost, zvracení, hypotenzi, sníženou úroveň vědomí, hypoglykémii a křeče. V období stresu nebo elektivního chirurgického výkonu je třeba zvážit dodatečnou systémovou léčbu kortikosteroidy.

Přínos léčby inhalačním flutikason-propionátem by měl minimalizovat potřebu perorálních steroidů, ale pacienti převádění z perorálních steroidů mohou být i nadále po značnou dobu ohroženi narušením adrenální rezervy. Ohroženi mohou být i pacienti, kteří dříve vyžadovali vysoké dávky záchranných kortikosteroidů. Tuto možnost reziduálního poškození je třeba mít vždy na paměti při záchranných a zvolených situacích, které mohou vyvolat stres, a je nutné zvážit příslušnou kortikosteroidní léčbu. Rozsah poruchy nadledvin může před plánovaným postupem vyžadovat radu specialisty. V případě poruchy funkce nadledvin má být pravidelně monitorována funkce hypotalamo-hyofyzární osy (HPA).

Při kombinaci flutikason-propionátu s účinnými inhibitory CYP3A4 existuje zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků (viz bod 4.5).

Pacient si má být vědom, že tento inhalátor s fixní kombinací je určen k preventivní léčbě a jako takový se musí pro dosažení optimálního prospěchu používat pravidelně, i když je pacient asymptomatický.

Použití nástavce může vést k možnému zvýšení plicní depozice a k potenciálnímu zvýšení systémové absorpce a systémových nežádoucích účinků.

Vzhledem k tomu, že frakce flutikasonu a formoterolu, které se dostanou do systémového oběhu, jsou primárně vylučovány prostřednictvím jaterního metabolismu, u pacientů s těžkou poruchou funkce jater lze očekávat zvýšenou expozici.

Pacienti by měli být informováni, že Flutiform obsahuje 2 mg alkoholu (ethanolu) v jedné dávce (2 inhalace). Množství alkoholu v každé dávce tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 1 ml piva nebo 1 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

### Pediatrická populace

Doporučuje se pravidelné sledování výšky dětí dlouhodobě léčených inhalačními kortikosteroidy. Dojde-li ke zpomalení růstu, má být léčba přezkoumána s cílem snížit dávky inhalačních kortikosteroidů, je-li to možné, na nejnižší dávku, při které bude zachována účinná kontrola astmatu. Kromě toho je třeba zvážit odeslání pacienta k dětskému pneumologovi.

Možné systémové účinky, které byly hlášeny u jednotlivých složek přípravku Flutiform, zahrnují Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, suprese funkce nadledvin a retardaci růstu u dětí a dospívajících. U dětí mohou být také zaznamenány úzkost, poruchy spánku a změny v chování včetně hyperaktivity a podrážděnosti (viz bod 4.8).

**Údaje o používání přípravku Flutiform u dětí do 5 let věku jsou omezené. Proto se užívání přípravku Flutiform u dětí do 5 let věku nedoporučuje.**

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Žádné formální studie lékových interakcí nebyly u přípravku Flutiform provedeny.

Přípravek Flutiform obsahuje dinatrium-chromoglykát v podprahové koncentraci. Pacienti by neměli přerušovat léčbu jakýmkoliv přípravky obsahujícími chromoglykát.

Flutikason-propionát, jedna ze složek přípravku Flutiform, je substrátem CYP 3A4.

Očekává se, že současná léčba s inhibitory CYP3A (např. ritonavir, atazanavir, klarithromycin, indinavir, itraconazol, nelfinavir, sachinavir, ketokonazol, telithromycin, kobicistat) zvyšuje riziko systémových nežádoucích účinků. Je nutné vyvarovat se používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů.

$\beta$ -agonisté mohou akutně zhoršit změny na EKG a/nebo hypokalémii vzniklou při podání diuretik nešetřících draslík (např. smyčková nebo thiazidová diuretika), zejména při překročení jejich doporučené dávky. Ačkoli klinický význam těchto účinků není znám, doporučuje se opatrnost při současném podávání  $\beta$ -agonisty s diuretiky nešetřícími draslík. Deriváty xantinu a glukokortikosteroidy mohou zvýšit případný hypokalemický účinek  $\beta$ -agonistů.

Kromě toho L-Dopa, L-thyroxin, oxytocin a alkohol mohou mít negativní vliv na toleranci srdce k  $\beta_2$  sympatomimetikům.

Současná léčba inhibitory monoaminoxidázy, včetně látek s podobnými vlastnostmi, jako je furazolidon a prokarbazin, může vyvolat hypertenzní reakce.

U pacientů, kterým je současně podávána anestézie s halogenovanými uhlovodíky, existuje zvýšené riziko arytmií.

Současné užívání jiných  $\beta$ -adrenergních léčiv může mít potenciálně aditivní účinek.

Hypokalémie může zvyšovat riziko arytmií u pacientů, kteří jsou léčeni digitalisovými glykosidy.

Formoterol-fumarát, stejně jako další  $\beta_2$ -agonisté, má být podáván s opatrností pacientům léčeným tricyklickými antidepresivy nebo inhibitory monoaminoxidázy a během dvou týdnů po jejich vysazení nebo jinými léky, o nichž je známo, že prodlužují QT<sub>c</sub> interval, jako jsou antipsychotika (včetně fenothiazinů), chinidin, disopyramid, prokainamid, a antihistaminika. Léky, o nichž je známo, že prodlužují QT<sub>c</sub> interval, mohou zvýšit riziko ventrikulárních arytmií (viz bod 4.4).

Pokud je třeba podávat jakoukoli cestou další adrenergní léky, mají být užívány opatrně, protože mohou zvýšit farmakologicky předvídatelné účinky formoterolu na sympatický nervový systém.

Antagonisté  $\beta$ -adrenergních receptorů ( $\beta$ -blokátory) a formoterol-fumarát mohou při současném podání vzájemně inhibovat svůj účinek.  $\beta$ -blokátory mohou u astmatiků také vyvolat závažný bronchospasmus.



Proto by pacienti s astmatem neměli být obvykle léčeni  $\beta$ -blokátory, což zahrnuje i  $\beta$ -blokátory použité ve formě očních kapek při léčbě glaukomu. Avšak za určitých okolností, např. jako profylaxe po infarktu myokardu, nemusí mít užívání  $\beta$ -blokátorů u pacientů s astmatem žádné přijatelné alternativy. V této situaci lze zvážit užívání kardioselektivních  $\beta$ -blokátorů, ale je třeba je podávat opatrně.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Existují pouze omezené údaje o užívání flutikason-propionátu a formoterol-fumarátu podávaných samostatně nebo společně, ale různými inhalátory nebo o použití fixní kombinace přípravku Flutiform u těhotných žen. Studie prováděné na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu přípravku (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Flutiform během těhotenství se nedoporučuje a je třeba ho zvážit pouze v případě, kdy očekávaný prospěch pro matku je větší než jakékoliv možné riziko pro plod. V tomto případě je třeba použít nejnižší účinnou dávku nutnou pro zachování adekvátní kontroly astmatu.

Vzhledem k možnosti nepříznivého ovlivnění děložní kontraktility  $\beta$ -agonistou je třeba používání přípravku Flutiform pro zvládnutí astmatu v průběhu porodu omezit pouze na ty pacientky, u nichž prospěch převáží nad riziky.

##### Kojení

Není známo, zda se flutikason-propionát nebo formoterol-fumarát vylučují do mateřského mléka. Nelze vyloučit riziko pro kojence. Proto je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo léčbu přípravkem Flutiform na základě zvážení prospěchu z kojení pro dítě a prospěchu z léčby pro matku.

##### Fertilita

Nejsou k dispozici údaje o účincích přípravku Flutiform na plodnost. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky na plodnost po podání jednotlivých léčivých látek v klinicky relevantních dávkách (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Flutiform nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky spojené s podáváním přípravku Flutiform v průběhu klinického vývoje jsou uvedeny v následující tabulce podle orgánových systémů. Následující frekvenční kategorie tvoří základ pro klasifikaci nežádoucích účinků: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé frekvenční skupině jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Infekce a infestace	Orální kandidóza Orální mykotické infekce Sinusitida	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperglykemie	Vzácné
Psychiatrické poruchy	Poruchy spánku, včetně nespavosti	Méně časté
	Abnormální sny Neklid	Vzácné

	Psychomotorická hyperaktivita Úzkost Deprese Agrese Změny chování (především u dětí)	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy Třes Závratě	Méně časté
	Dysgeuzie	Vzácné
Poruchy oka	Rozmazané vidění	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Závrať	Vzácné
Srdeční poruchy	Palpitace Ventrikulární extrasystoly	Méně časté
	Angina pectoris Tachykardie	Vzácné
Cévní poruchy	Hypertenze	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Exacerbace astmatu Dysfonie Podráždění hrdla	Méně časté
	Dušnost Kašel	Vzácné
Gastrointestinální poruchy	Sucho v ústech	Méně časté
	Průjem Dyspepsie	Vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Méně časté
	Svědění	Vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče	Vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
	Periferní edém Astenie	Vzácné

Stejně jako u jiných inhalačních přípravků se může vyskytnout paradoxní bronchospasmus s okamžitým zesílením sípotu a dušnosti po podání dávky. Paradoxní bronchospasmus reaguje na rychle působící inhalační bronchodilatátor a má být ihned léčen. Léčbu přípravkem Flutiform je třeba ihned ukončit, pacienta vyšetřit a v případě potřeby zahájit alternativní léčbu.

Vzhledem k tomu, že přípravek Flutiform obsahuje flutikason-propionát a formoterol-fumarát, může mít stejný charakter nežádoucích účinků, jaký byl hlášen u těchto látek.

Následující nežádoucí účinky jsou spojovány s flutikason-propionátem a formoterol-fumarátem, ale neprojeví se v průběhu klinického vývoje přípravku Flutiform:

Flutikason-propionát: Hypersenzitivní reakce včetně kopřivky, svědění, angioedému (hlavně obličejový a orofaryngeální), anafylaktické reakce. Mohou se vyskytnout systémové účinky inhalačních kortikosteroidů, zejména u vysokých dávek předepsaných k dlouhodobému užívání. Tyto účinky mohou zahrnovat Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, adrenální supresi, zpomalení růstu u dětí a dospívajících, pokles minerální kostní denzity, kataraktu a glaukom, pohmožděniny, kožní atrofii a náchylnost k infekcím. Může být snížena schopnost adaptovat se na stres. Popsané systémové účinky jsou však mnohem méně pravděpodobné u inhalačních kortikosteroidů než u perorálních kortikosteroidů.

Dlouhodobá léčba vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů může vést ke klinicky významné supresi funkce nadledvin a akutní adrenální krizi. Podání dodatečných systémových kortikosteroidů může být vyžadováno během období stresu (trauma, operace, infekce).

Formoterol-fumarát: Hypersenzitivní reakce (včetně hypotenze, kopřivky, angioneurotického edému, svědění, exantému), prodloužení QTc intervalu, hypokalémie, nevolnost, myalgie, zvýšení hladiny laktátu v krvi. Léčba  $\beta_2$  agonisty, jako je formoterol, může mít za následek zvýšení hladiny inzulínu, volných mastných kyselin, glycerolu a ketonů v krvi.

U pacientů užívajících jako aktivní složku inhalační dinatrium-chromoglykát byly hlášeny hypersenzitivní reakce. Jelikož přípravek Flutiform obsahuje jen nízkou koncentraci dinatrium-chromoglykátu jako pomocnou látku, není známo, zda jsou hypersenzitivní reakce závislé na dávce.

V nepravděpodobném případě hypersenzitivní reakce na přípravek Flutiform má být léčba zahájena v souladu se standardní léčbou jako u jiných hypersenzitivních reakcí, která může zahrnovat použití antihistaminik a jinou léčbu podle potřeby. Může být nutné léčbu přípravkem Flutiform okamžitě přerušit a podle potřeby zahájit alternativní léčbu astmatu.

Dysfonii a kandidózu lze zmírnit kloktáním nebo vyplachováním úst vodou nebo čištěním zubů po použití přípravku. Symptomatickou kandidózu lze při léčbě přípravkem Flutiform léčit lokálními antifungicidy.

#### Pediatrická populace

Možné systémové účinky, které byly hlášeny u jednotlivých složek přípravku Flutiform, zahrnují Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, suprese funkce nadledvin a retardaci růstu u dětí a dospívajících. U dětí mohou být také zaznamenány úzkost, poruchy spánku a změny v chování, včetně hyperaktivity a podrážděnosti. Studie prováděné s přípravkem Flutiform prokázaly podobný profil bezpečnosti a snášenlivosti ve srovnání s monoterapií flutikasonem u dětí ve věku 5-12 let a flutikason/salmeterolem u dětí ve věku 4-12 let. Dlouhodobá léčba přípravkem Flutiform po dobu 24 týdnů u 208 dětí neukázala žádné známky retardace růstu nebo supresi funkce nadledvin. Další farmakodynamická studie provedená u dětí ve věku 5-12 let prokázala podobně pomalejší rychlost růstu dolních končetin, která byla měřena knemometrií, po léčbě přípravkem Flutiform ve srovnání s monoterapií flutikasonem po dobu 2 týdnů.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### 4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií o předávkování přípravkem Flutiform, avšak údaje o předávkování oběma samostatnými léky jsou uvedeny níže:

##### Formoterol-fumarát:

Předávkování formoterolem by pravděpodobně vedlo ke zvýšení účinků typických pro  $\beta_2$ -agonisty. V takovém případě se mohou vyskytnout tyto nežádoucí účinky: angina pectoris, hypertenze nebo hypotenze, palpitace, tachykardie, arytmie, prodloužení QT<sub>c</sub> intervalu, bolest hlavy, třes, nervozita, svalové křeče, sucho v ústech, nespavost, únava, malátnost, křeče, metabolická acidóza, hypokalémie, hyperglykémie, nevolnost a zvracení.

Při předávkování formoterolem je třeba lék vysadit a zahájit odpovídající symptomatickou a/nebo podpůrnou terapii. Lze zvážit rozumné použití kardioselektivních blokátorů  $\beta$ -receptorů, ale je třeba mít na paměti, že tyto léky mohou způsobit bronchospasmus. Nejsou k dispozici dostatečné důkazy pro stanovení, zda je v případě předávkování formoterolem prospěšná dialýza. Doporučuje se monitorování srdeční funkce.

Je-li nutno léčbu přípravkem Flutiform ukončit z důvodu předávkování  $\beta$ -agonistou obsaženým v léku, je třeba zvážit vhodnou náhradní steroidní léčbu. Je třeba sledovat hladinu draslíku v séru, protože může dojít k hypokalémii. V takovém případě je třeba zvážit doplnění draslíku.

#### Flutikason-propionát:

Akutní předávkování flutikason-propionátem obvykle neznamena klinický problém. Jediným škodlivým účinkem po inhalaci velkého množství léku během krátké doby je potlačení funkce hypotalamo-hypofyzární-adrenální osy (HPA). Jak prokázalo měření plazmatického kortizolu, funkce hypotalamo-hypofyzární adrenální osy se obvykle obnoví za několik dní. Léčba inhalačními kortikosteroidy pro kontrolu astmatu by měla pokračovat v doporučených dávkách.

Byly hlášeny vzácné případy akutní adrenální krize. Obzvláště mohou být ohroženy děti a dospívající do 16 let užívající vysoké dávky flutikason-propionátu: (obvykle  $\geq 1000$  mikrogramů/den). Příznaky mohou být neurčité (nechutenství, bolest břicha, úbytek tělesné hmotnosti, únava, bolest hlavy, nevolnost, zvracení a hypotenze). Typické příznaky adrenální krize jsou snížená úroveň vědomí, hypoglykémie a/nebo křeče.

Po chronickém používání velmi vysokých dávek může dojít k určitému stupni atrofie kůry nadledvin a k supresi osy HPA. Může být nutné sledování adrenální rezervy. Možné systémové účinky zahrnují Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, adrenální supresi, retardaci růstu u dětí a dospívajících, pokles minerální kostní denzity, kataraktu a glaukom (viz bod 4.4).

V léčbě chronického předávkování mohou být při stresu žádoucí perorální nebo systémové kortikosteroidy. Všichni pacienti, kteří jsou považováni za chronicky předávkované, mají být léčeni jako při závislosti na steroidech vhodnou udržovací dávkou systémového kortikosteroidu. Po stabilizaci může léčba inhalačním kortikosteroidem pokračovat v dávkování doporučeném pro kontrolu symptomů.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, sympatomimetika v kombinaci s kortikosteroidy nebo jinými léky, s výjimkou anticholinergik  
ATC kód: R03AK11

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přípravek Flutiform obsahuje flutikason-propionát a formoterol-fumarát. Mechanismy účinku jsou popsány níže pro jednotlivé složky. Tyto léky představují dvě třídy léčiv (syntetický kortikosteroid a selektivní, dlouhodobě působící agonista  $\beta_2$ -adrenergických receptorů) a stejně jako u jiných kombinací inhalovaného kortikosteroidu a dlouhodobě působícího  $\beta_2$ -adrenergického agonisty jsou aditivní účinky spatřovány ve snížení exacerbace astmatu.

#### Flutikason-propionát

Flutikason-propionát je syntetický, trifluorinovaný glukokortikoid se silným protizánětlivým účinkem v plicích při podávání inhalací. Flutikason-propionát snižuje příznaky a exacerbace astmatu s menším množstvím nežádoucích účinků než při systémovém podávání kortikosteroidů.

#### Formoterol-fumarát

Formoterol-fumarát je dlouhodobě působící selektivní agonista  $\beta_2$ -adrenergických receptorů. Inhalovaný formoterol-fumarát působí místně v plicích jako bronchodilatans. Nástup bronchodilatačního účinku je rychlý, během 1-3 minut, a doba trvání účinku je alespoň 12 hodin po podání jedné dávky.

#### Flutiform

V klinických studiích trvajících 12 týdnů u dospělých a dospívajících přidání formoterolu k flutikason-propionátu zlepšilo symptomy astmatu a funkci plic a snížilo exacerbace astmatu. Terapeutický účinek přípravku Flutiform byl vyšší než účinek samotného flutikason-propionátu. Dlouhodobá data porovnávající Flutiform a flutikason-propionát nejsou k dispozici.

Klinické studie přípravku Flutiform trvající 8 týdnů prokázaly, že jeho vliv na funkci plic byl přinejmenším stejný jako vliv kombinace flutikason-propionátu a formoterol-fumarátu podávaných v samostatných inhalátorech. Dlouhodobá srovnávací data pro Flutiform versus flutikason-propionát a formoterol-fumarát nesou dostupná. Při studiích trvající až 12 měsíců a prováděných na dospělých a dospívajících pacientech nebyly zjištěny žádné známky útlumu léčebných účinků.

Trendy dávka-odpověď u přípravku Flutiform byly evidentní pro cílové ukazatele na základě příznaků, s rostoucím prospěchem vysoké dávky přípravku Flutiform ve srovnání s nízkou dávkou, a to s největší pravděpodobností u pacientů s těžším astmatem.

#### Pediatrická populace

V 12-týdenní dvojité zaslepené studii bylo 512 dětí ve věku 5 - 11 let randomizovaně léčeno přípravkem Flutiform (2 inhalace 50 mikrogramů/5 mikrogramů dvakrát denně), flutikason/salmeterolem nebo monoterapií flutikasonem. Flutiform (2 inhalace 50 mikrogramů/5 mikrogramů dvakrát denně) byl superiorní vůči monoterapii flutikasonem a neinferiorní vůči flutikason/salmeterolu s ohledem na změnu z výchozí hodnoty FEV1 před podáním dávky na hodnotu FEV1 po podání dávky během 12 týdnů a s ohledem na 4-hodinovou hodnotu AUC FEV1 ve 12. týdnu.

Flutiform (2 inhalace 50 mikrogramů/5 mikrogramů dvakrát denně) nebyl superiorní vůči monoterapii flutikasonem ale byl neinferiorní vůči flutikason/salmeterolu s ohledem na změnu z výchozí hodnoty FEV1 během 12 týdnů.

V další dvanáctitýdenní pediatrické studii zahrnující šestiměsíční prodlužovací fázi bylo 210 dětí ve věku 4-12 let léčeno udržovací dávkou přípravku Flutiform (2 inhalace 50 mikrogramů /5 mikrogramů dvakrát denně) nebo flutikasonem/salmeterolem. Flutiform (2 inhalace 50 mikrogramů /5 mikrogramů dvakrát denně) byl neinferiorní k flutikasonu/salmeterolu. Tuto šestiměsíční prodlužovací fázi následně dokončilo dvě stě pět pacientů léčených přípravkem Flutiform (2 inhalace 50 mikrogramů/5 mikrogramů dvakrát denně). Přípravek Flutiform byl bezpečný a dobře snášen.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Flutikason-propionát:

#### *Absorpce*

Po inhalaci dochází k systémové absorpci flutikason-propionátu hlavně plicemi a bylo prokázáno, že je úměrná dávce v dávkovém rozmezí 500 až 2000 mikrogramů. Absorpce je zpočátku rychlá, pak se zpomaluje.

Publikované studie perorálního podání značeného a neznačeného léku prokázaly, že absolutní perorální systémová biologická dostupnost flutikason-propionátu je zanedbatelná (<1%) v důsledku kombinace neúplné absorpce z gastrointestinálního traktu a rozsáhlého metabolismu při prvním průchodu játry.

#### *Distribuce*

Po intravenózním podání je flutikason-propionát extenzivně distribuován v těle. Počáteční dispoziční fáze flutikason-propionátu je rychlá a konzistentní s jeho vysokou rozpustností v tukách a tkáňovou vazbou. Průměrný distribuční objem je 4,2 l/kg. Flutikason-propionát se váže na proteiny lidské plazmy v průměru 91%. Flutikason-propionát se slabě a reverzibilně váže na erythrocyty a neváže se výrazně na humánní transkortin.

#### *Biotransformace*

Celková clearance flutikason-propionátu je vysoká (v průměru 1,093 ml/min), renální clearance představuje méně než 0,02%. Velmi vysoká rychlost clearance ukazuje rozsáhlou jaterní clearance. Jediný cirkulující metabolit zjištěný u člověka je derivát 17β-karboxylové kyseliny z flutikason-propionátu, který se tvoří pomocí cytochromu P450 3A4 (CYP 3A4). Tento metabolit má nižší afinitu ke glukokortikoidnímu receptoru cytosolu lidské plicí *in vitro* než mateřská látka (přibližně 1/2000). Ostatní metabolity zjištěné *in vitro* pomocí kultivace buněk humánního hepatomu nebyly u člověka zjištěny.

#### *Eliminace*

87 - 100% perorální dávky se vyloučí ve stolici, a to až 75% jako mateřská látka, dále také jako neaktivní hlavní metabolit.

Po nitrožilním podání vykazuje flutikason-propionát polyexponenciální kinetiku a má terminální eliminační poločas přibližně 7,8 hodin. Méně než 5% radioaktivně značené dávky se vyloučí močí ve formě metabolitů a zbytek se vylučuje stolicí jako mateřská látka a metabolity.

#### Formoterol-fumarát:

Údaje o plazmatické farmakokinetice formoterolu byly shromážděny u zdravých dobrovolníků po inhalaci dávek vyšších než doporučených a u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) po inhalaci terapeutických dávek.

#### *Absorpce*

Po vdechnutí jedné dávky 120 mikrogramů formoterol-fumarátu zdravými dobrovolníky byl formoterol rychle absorbován do plazmy, přičemž dosáhl maximální koncentrace 91,6 pg/ml do pěti minut po inhalaci. U pacientů s CHOPN léčených po dobu 12 týdnů formoterol-fumarátem v dávkách 12 nebo 24 mikrogramů dvakrát denně se plazmatické koncentrace formoterolu pohybovaly mezi 4,0 až 8,9 pg/ml a 8,0 až 17,3 pg/ml za 10 minut, 2 hodiny a 6 hodin po inhalaci.

Studie zkoumající kumulativní vylučování formoterolu a/nebo jeho (RR) a (SS)-enantiomerů močí po inhalaci suchého prášku (12 - 96 mikrogramů) nebo aerosolové formulace (12 - 96 mikrogramů) ukázaly, že se absorpce zvyšovala lineárně s dávkou.

Po dvanácti týdnech podávání 12 mikrogramů nebo 24 mikrogramů formoterolu v prášku dvakrát denně se urinární exkrece nezměněného formoterolu zvýšila o 63 - 73 % u dospělých pacientů s astmatem, o 19 - 38 % u dospělých pacientů s CHOPN a o 18 - 84 % u dětí, což svědčí o mírné a spontánně mizející akumulaci formoterolu v plazmě po opakovaném podání.

#### *Distribuce*

Vazba formoterolu na plazmatické bílkoviny je 61 - 64 % (34 % primárně na albumin).

V rozmezí koncentrací dosaženém při terapeutických dávkách nedochází k nasycení vazebných míst. Koncentrace formoterolu použité k posouzení vazby na plazmatické bílkoviny byly vyšší než koncentrace dosažené v plazmě po inhalaci jediné dávky 120 mikrogramů.

#### *Biotransformace*

Formoterol je vylučován především metabolismem, přičemž hlavní cestou biotransformace je přímá glukuronidace a dále O-demethylace následovaná další glukuronidací. Cesty menšího významu zahrnují sulfátovou konjugaci formoterolu a deformylaci následovanou sulfátovou konjugací. Mnohé izoenzymy katalyzují glukuronidaci (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 a 2B15) a O-demethylaci (CYP 2D6, 2C19, 2C9 a 2A6) formoterolu a v důsledku toho je potenciál pro metabolické lékové interakce nízký. Formoterol neinhibuje izoenzymy cytochromu P450 v terapeuticky relevantních koncentracích. Kinetika formoterolu je podobná po jednorázovém a opakovaném podání, což ukazuje, že nedochází k autoindukci nebo inhibici metabolismu.

#### *Eliminace*

U astmatických pacientů a pacientů s CHOPN léčených po dobu 12 týdnů dávkami 12 nebo 24 mikrogramů formoterol-fumarátu dvakrát denně bylo v moči zjištěno přibližně 10 % a 7 % dávky ve formě nezměněného formoterolu. U astmatických dětí bylo po opakovaném podání 12 a 24 mikrogramů zjištěno v moči asi 6 % dávky ve formě nezměněného formoterolu. V moči byly nalezeny (R,R)- a (S,S)-enantiomery v množství 40 % a 60 %, přepočteno na vyloučený nezměněný formoterol, po jednorázové dávce (12 až 120 mikrogramů) podané zdravým dobrovolníkům a po jednorázovém a opakovaném podání pacientům s astmatem.

Po jednorázové perorální dávce <sup>3</sup>H-formoterolu bylo 59 - 62 % podané dávky detekováno v moči a 32 - 34 % ve stolici. Renální clearance formoterolu je 150 ml/min.

Po vdechnutí naznačuje kinetika plazmatického formoterolu a míra urinární exkrece u zdravých dobrovolníků bifázickou eliminaci s terminálním eliminačním poločasem (R,R) a (S,S)-enantiomerů 13,9 a 12,3 hodin. K maximální exkreci dochází rychle, během 1,5 hodiny. Přibližně 6,4 - 8 % dávky se objevilo v moči jako nezměněný formoterol, s (R,R) a (S,S)-enantiomery ve výši 40 % a 60 %.

#### Flutiform - (kombinace flutikason-propionátu a formoterol-fumarátu)

Řada studií zkoumala farmakokinetické vlastnosti flutikason-propionátu a formoterol-fumarátu v přípravku Flutiform ve srovnání s jednotlivými komponentami posuzovanými společně i samostatně.

Avšak mezi jednotlivými farmakokinetickými studiemi i v rámci jednotlivých studií existuje vysoká variabilita. Obecně se ukazuje, že systémová expozice flutikasonu a formoterolu v této fixní kombinaci je nižší než u jednotlivých složek použitých společně.

Farmakokinetická ekvivalence mezi Flutiformem a jednotlivými složkami nebyla prokázána. Dlouhodobá srovnávací data pro Flutiform versus flutikason-propionát a formoterol-fumarát nejsou dostupná (viz bod 5.1)

#### *Absorpce*

##### Flutiform – flutikason-propionát

Po vdechnutí jedné dávky 250 mikrogramů flutikason-propionátu zdravými dobrovolníky pomocí dvou stisků inhalátoru Flutiform 125 mikrogramů/5 mikrogramů byl flutikason-propionát rychle absorbován do plazmy, přičemž dosáhl průměrné maximální plazmatické koncentrace flutikasonu 32,8 pg/ml do 45 minut po inhalaci. U astmatických pacientů, kteří dostali jednorázové dávky flutikason-propionátu z přípravku Flutiform, bylo dosaženo průměrné maximální plazmatické koncentrace 15,4 pg/ml do 20 minut při podání 100 mikrogramů/10 mikrogramů (2 stisknutí inhalátoru Flutiform 50 mikrogramů/5 mikrogramů) a 27,4 pg/ml do 30 minut při podání 250 mikrogramů/10 mikrogramů (2 stisknutí inhalátoru Flutiform 125 mikrogramů/5 mikrogramů).

Ve studiích opakovaného podání přípravku zdravým dobrovolníkům se dosáhlo u dávek přípravku Flutiform 100 mikrogramů/10 mikrogramů, 250 mikrogramů/10 mikrogramů a 500 mikrogramů/20 mikrogramů průměrné maximální plazmatické koncentrace flutikasonu 21,4, 25,9 - 34,2 a 178 pg/ml. Data pro dávky 100 mikrogramů/10 mikrogramů a 250 mikrogramů/10 mikrogramů byla generována pomocí inhalátoru bez nástavce a data pro dávky 500 mikrogramů/20 mikrogramů byla generována pomocí inhalátoru s nástavcem. Použití nástavce AeroChamber Plus zvyšuje průměrnou systémovou biologickou dostupnost (rovnající se plicní absorpci) flutikasonu o 35% u zdravých dobrovolníků ve srovnání s podáním přípravku Flutiform prostřednictvím samotného tlakového dávkovacího inhalátoru.

##### Flutiform – formoterol-fumarát

Po jednorázové dávce přípravku Flutiform podané zdravým dobrovolníkům, obsahující 20 mikrogramů formoterol-fumarátu ze dvou vstříků inhalátoru Flutiform 250 mikrogramů/10 mikrogramů, byla průměrná maximální plazmatická koncentrace formoterolu 9,92 pg/ml do 6 minut po inhalaci. Po opakovaných dávkách 20 mikrogramů formoterol-fumarátu ze dvou vstříků inhalátoru Flutiform 250 mikrogramů/10 mikrogramů byla průměrná maximální plazmatická koncentrace formoterolu 34,4 pg/ml.

Použití nástavce AeroChamber Plus snižuje průměrnou systémovou biologickou dostupnost formoterolu o 25% u zdravých dobrovolníků ve srovnání s podáním přípravku Flutiform prostřednictvím samotného tlakového dávkovacího inhalátoru. To je pravděpodobně způsobeno sníženým vstřebáváním z gastrointestinálního traktu při použití nástavce, které kompenzuje očekávané odpovídající zvýšení plicní absorpce.

#### *Distribuce*

V současné době neexistují žádné informace o vazbě flutikason-propionátu nebo formoterol-fumarátu z přípravku Flutiform na plazmatické bílkoviny.

#### *Biotransformace*

V současné době neexistují žádné údaje o metabolismu flutikason-propionátu nebo formoterol-fumarátu inhalovaných z přípravku Flutiform.

### *Eliminace*

#### Flutikason-propionát

Po inhalaci flutikason-propionátu ze dvou vstříků inhalátoru Flutiform 250 mikrogramů/10 mikrogramů má flutikason-propionát terminální eliminační poločas přibližně 14,2 hodin.

#### Formoterol-fumarát

Po inhalaci formoterol-fumarátu ze dvou vstříků inhalátoru Flutiform 250 mikrogramů/10 mikrogramů má formoterol-fumarát terminální eliminační poločas přibližně 6,5 hodin. Méně než 2 % jednorázové dávky formoterol-fumarátu z přípravku Flutiform se vylučují močí.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Toxicita pozorovaná ve studiích na zvířatech s formoterol-fumarátem a flutikason-propionátem v kombinaci nebo samostatně sestávala hlavně z účinků spojených s přehnanou farmakologickou aktivitou. Účinky na kardiovaskulární systém jsou spojené s podáním formoterolu a zahrnují hyperémii, tachykardii, arytmiie a myokardiální léze. Po podání kombinace nebyla pozorována zvýšená toxicita ani výskyt neočekávaných nálezů.

Reprodukční studie přípravku Flutiform u potkanů a králíků potvrdily známé embryofetální účinky jeho dvou jednotlivých složek, včetně zpomalení fetálního růstu, neúplné osifikace, embryonální letality, rozštěpu patra, edému a kosterních změn. Tyto účinky byly pozorovány při nižších expozičních než těch, které se očekávají při použití maximální klinické doporučené dávky. Při velmi vysoké systémové expoziční formoterolu byla u samců potkanů pozorována poněkud snížená fertilita.

Ve standardních in vitro a in vivo samostatných testech nebyla zjištěna genotoxicita formoterol-fumarátu ani flutikason-propionátu. Studie karcinogenity u kombinace nebyly provedeny. U flutikason-propionátu nebyl zjištěn karcinogenní potenciál. Po podání formoterolu byl v reprodukčním traktu samic myši a potkanů pozorován mírně zvýšený výskyt benigních nádorů. Tento účinek je chápán jako skupinový účinek u hlodavců po dlouhodobém vystavení vysokým dávkám  $\beta_2$  agonistů a nenaznačuje žádné potenciální riziko karcinogenity u člověka.

Předklinické studie s HFA 227 neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka na základě studií toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, karcinogenity a reprodukční toxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

dinatrium-chromoglykát  
bezvodý ethanol  
apafuran HFA 227

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky  
Doba použitelnosti: 3 měsíce po prvním otevření sáčku z folie

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**



Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před chladem nebo mrazem. Je-li inhalátor vystaven mrazu, musí být pacient poučen nechat inhalátor po dobu 30 minut zahřívat při pokojové teplotě a potom ho znovu připravit k použití (viz bod 4.2).

Nádobka obsahuje kapalinu pod tlakem. Nádobku nevystavujte teplotám nad 50 °C, nepropichujte, nerozbíjejte ani nespalujte, i když se zdá prázdná.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

120 inhalačních vstříků v inhalátoru

Spouštěč je bílý s šedým integrovaným ukazatelem dávek a světle šedým krytem náustku. Suspenze je obsažena v hliníkové tlakové nádobce uzavřená standardním dávkovacím ventilem. Tato nádobka je vložena do stiskem a dechem aktivovaného spouštěče vybaveného krytem náustku (oba z polypropylenu) a integrovaným ukazatelem dávek, který udává počet zbývajících inhalačních vstříků. Každá nádobka obsahuje 120 inhalačních vstříků. Sestavený tlakový dávkovací inhalátor je zabalen do sáčku z hliníkové laminátové folie a vložen do papírové krabičky.

Velikosti balení:

1 inhalátor (120 vstříků)

Násobné balení 3x1 inhalátor (120 vstříků)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Detailní instrukce k použití přípravku viz bod 4.2.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.

Wiedner Gürtel 13

Turm 24, OG 15

1100 Vídeň

Rakousko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Flutiform 50 mikrogramů/5 mikrogramů v jedné dávce: 14/553/12-C

Flutiform 125 mikrogramů/5 mikrogramů v jedné dávce: 14/554/12-C

Flutiform 250 mikrogramů/10 mikrogramů v jedné dávce: 14/555/12-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 3.10.2012

Datum posledního prodloužení registrace: 28.11.2017

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

4. 6. 2021