

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Flutiform 50 mikrogram/ 5 mikrogram per dose, inhalasjonsaerosol, suspensjon.

Flutiform 125 mikrogram/ 5 mikrogram per dose, inhalasjonsaerosol, suspensjon.

Flutiform 250 mikrogram/ 10 mikrogram per dose, inhalasjonsaerosol, suspensjon.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver oppmålte dose (fra ventil) inneholder:

- 50 mikrogram flutikasonpropionat og 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat. Dette tilsvarer en tilført dose (fra munnstykke) på omtrent 46 mikrogram flutikasonpropionat / 4,5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.
- 125 mikrogram flutikasonpropionat og 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat. Dette tilsvarer en tilført dose (fra munnstykke) på omtrent 115 mikrogram flutikasonpropionat / 4,5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.
- 250 mikrogram flutikasonpropionat og 10 mikrogram formoterolfumaratdihydrat. Dette tilsvarer en tilført dose (fra munnstykke) på omtrent 230 mikrogram flutikasonpropionat / 9,0 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver dose inneholder 1 mg etanol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonsaerosol, suspensjon

Beholderen inneholder hvit til off-white, flytende suspensjon. Beholderen sitter i en hvit utløser med en grå, integrert doseindikator og et lysegrått munnstykke deksel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Denne fastdosekombinasjonen av flutikasonpropionat og formoterolfumarat (Flutiform) er indisert til jevnlig behandling av astma der bruk av et kombinasjonsprodukt (et inhalert kortikosteroid og en langtidsvirkende β_2 -agonist) er egnet:

- Til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig kontroll med inhalerte kortikosteroider og inhalerte, korttidsvirkende β_2 -agonister etter behov
- eller
- Til pasienter som allerede har oppnådd tilstrekkelig kontroll med både et inhalert kortikosteroid og en langtidsvirkende β_2 -agonist.

Flutiform 50 mikrogram/5 mikrogram per dose er indisert for voksne, ungdom og barn fra 5 år.

Flutiform 125 mikrogram/5 mikrogram per dose er indisert for voksne og ungdom fra 12 år.

Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram per dose er kun indisert for voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pasientene må læres opp i bruk av inhalatoren, og astmaen deres må vurderes jevnlig av lege, slik at den Flutiformstyrken de får holdes optimal og kun endres på grunnlag av medisinske hensyn. Dosen bør titreres til laveste dose som opprettholder effektiv symptomkontroll. Når astmaen er under kontroll med laveste styrke av Flutiform administrert to ganger daglig, bør behandlingen revurderes med tanke på om pasienten bør gå ned til kun inhalert kortikosteroid. Som et generelt prinsipp bør dosen titreres til laveste dose som gir effektiv symptomkontroll. Regelmessig vurdering av pasientene under behandlingsreduksjon er ekstremt viktig.

Det foreligger ingen data for bruk av Flutiform hos pasienter med KOLS. Flutiform bør ikke brukes til pasienter med KOLS.

Pasientene bør få den styrken av Flutiform som inneholder egnet flutikasonpropionatdose som er tilpasset alvorlighetsgraden av sykdommen. Merk: Flutiform 50 mikrogram/5 mikrogram per dose er ikke egnet styrke til voksne og ungdom med kraftig astma. Forskriverne bør være klar over at flutikasonpropionat er like effektivt hos pasienter med astma som noen andre inhalerte steroider, når det administreres i omtrent halvparten av den totale daglige dosen (i mikrogram). Hvis en pasient trenger doser utenfor anbefalte doseregimer, må egnede doser av β_2 agonist og inhalert kortikosteroid i separate inhalatorer, eller egnet dose av kun inhalert kortikosteroid, forskrives.

Flutiform tilføres via en spraydoseringsinhalator (pMDI) som også inneholder en integrert doseindikator. Hver inhalator gir minst 120 doser (60 doser).

Kun Flutiform 50 mikrogram/5 mikrogram per dose, inhalasjonsaerosol, suspensjon

Anbefalt dose til voksne, ungdom og barn fra 5 år:

Flutiform 50 mikrogram/5 mikrogram per dose, inhalasjonsaerosol, suspensjon – to inhalasjoner (trekk) to ganger daglig, vanligvis morgen og kveld.

Til voksne og ungdom:

Hvis pasientens astma fortsatt er dårlig kontrollert, kan den samlede daglige dosen av inhalert kortikosteroid økes ved å administrere en høyere styrke av dette kombinasjonspreparatet – dvs. Flutiform 125 mikrogram/5 mikrogram per dose, inhalasjonsaerosol, suspensjon – to inhalasjoner (trekk) to ganger daglig. Denne styrken skal ikke brukes hos barn under 12 år.

Kun til voksne:

Den samlede daglige dosen kan økes ytterligere hvis astmaen fremdeles er dårlig kontrollert, ved å administrere høyeste styrke av dette kombinasjonspreparatet – dvs. Flutiform 250 mikrogram /10 mikrogram per dose, inhalasjonsaerosol, suspensjon – to inhalasjoner (trekk) to ganger daglig. Denne høyeste styrken må kun brukes til voksne. Den må ikke brukes til ungdom og barn.

Barn under 5 år:

Det foreligger begrensede erfaringer for barn under 5 år (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.3). Flutiform inhalasjonsaerosol, suspensjon er ikke i noen styrke anbefalt til barn under 5 år. **Flutiform må ikke brukes til denne aldersgruppen.**

Kun Flutiform 125 mikrogram/5 mikrogram per dose, inhalasjonsaerosol, suspensjon

Anbefalt dose til voksne og ungdom fra 12 år:

Flutiform 125 mikrogram /5 mikrogram per dose, inhalasjonsaerosol, suspensjon – to inhalasjoner (trekk) to ganger daglig, vanligvis morgen og kveld.

Pasientene kan bytte til laveste styrke av dette kombinasjonspreparatet, dvs. Flutiform 50 mikrogram / 5 mikrogram per dose hvis astmaen deres er tilstrekkelig kontrollert. En pasients dose bør titreres til laveste dose hvor effektiv symptomkontroll opprettholdes.

Kun til voksne:

Den samlede daglige dosen kan økes ytterligere hvis astmaen fremdeles er dårlig kontrollert, ved å administrere høyeste styrke av dette kombinasjonspreparatet – dvs. Flutiform 250 mikrogram / 10 mikrogram per dose, inhalasjonsaerosol, suspensjon – to inhalasjoner (trekk) to ganger daglig. Denne høyeste styrken skal kun brukes av voksne. Den må ikke gis til ungdom fra 12 år.

Barn under 12 år:

Ingen data er tilgjengelig for denne Flutiformstyrken til barn. Erfaringer hos barn under 12 år er begrenset til den laveste styrken (50 mikrogram/5 mikrogram) (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.3). Flutiform inhalasjonsaerosol, suspensjon i denne styrken (125 mikrogram/5 mikrogram) er ikke anbefalt til barn under 12 år. **Flutiform 125 mikrogram/5 mikrogram per dose må ikke brukes til denne unge aldersgruppen.**

Kun Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram per dose, inhalasjonsaerosol, suspensjon

Anbefalt dose til voksne:

Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram per dose, inhalasjonsaerosol, suspensjon – to inhalasjoner (trekk) to ganger daglig, vanligvis morgen og kveld.

Pasientene kan bytte til en lavere styrke av dette kombinasjonspreparatet, dvs. Flutiform 125 mikrogram / 5 mikrogram per dose eller til slutt Flutiform 50 mikrogram / 5 mikrogram per dose hvis astmaen deres er tilstrekkelig kontrollert. En pasients dose bør titreres til laveste dose hvor effektiv symptomkontroll opprettholdes.

Ungdom under 18 år og barn:

Ingen data er tilgjengelig for denne Flutiformstyrken til barn eller ungdom. Erfaringer fra bruk hos barn er begrenset til den laveste styrken (50 mikrogram/5 mikrogram) (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.3). **Flutiform inhalasjonsaerosol, suspensjon i denne styrken (250 mikrogram/10 mikrogram) er ikke anbefalt til bruk hos ungdom eller barn. Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram per dose bør ikke brukes til denne aldersgruppen.**

Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram per dose må ikke brukes til ungdom eller barn. Det finnes imidlertid lavere styrker, dvs. 50 mikrogram / 5 mikrogram per dose, som kan brukes til barn eller ungdom, eller 125 mikrogram / 5 mikrogram per dose, som kan brukes til ungdom.

Spesielle pasientgrupper

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos eldre pasienter.

Det finnes ingen tilgjengelig data fra bruk av Flutiform til pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Disse pasientene bør overvåkes jevnlig av en lege for å sikre titrering til laveste dose som gir effektiv symptomkontroll. Da fraksjonene av flutikason og formoterol som når den systemiske sirkulasjonen primært elimineres via metabolisme i leveren, kan økt eksponering forventes hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon.

Generell informasjon:

Inhalerte kortikosteroider alene er førstelinjehandling for de fleste pasienter. Flutiform er ikke beregnet på innledende behandling av mild astma. Til pasienter med kraftig astma bør behandlingen med inhalert kortikosteroid etableres før forskrivning av et preparat med fastdosekombinasjon.

Pasientene må gjøres oppmerksom på at Flutiform må brukes daglig for optimal fordel, selv når de er asymptomatiske.

Pasienter som bruker Flutiform, må ikke bruke noen andre langtidsvirkende β_2 agonister av noen årsak. Hvis astmasymptomer oppstår i perioden mellom doser, må en inhalert, korttidsvirkende β_2 agonist tas for umiddelbar lindring.

For pasienter som for tiden får middels til høye doser inhalert kortikosteroidterapi, og med sykdom i en alvorlighetsgrad som tydelig tilsier behandling med to vedlikeholdsterapier, er anbefalt startdose to inhalasjoner to ganger daglig av Flutiform 125 mikrogram/5 mikrogram per dose.

Bruk av mellomstykke anbefales for Flutiform til pasienter som synes det er vanskelig å synkronisere aerosoldosen med innånding. AeroChamber Plus® Flow-Vu® er det anbefalte mellomstykket.

Pasientene bør informeres om riktig bruk og vedlikehold av inhalatoren og mellomstykket, og teknikken deres bør kontrolleres, slik at optimal tilførsel av inhalert legemiddel sikres til lungene.

Retitrering til laveste effektive dose bør alltid foretas etter at pasienten har begynt å bruke et mellomstykke.

Administrasjonsmåte

Bruk til inhalasjon.

Pasienten bør få demonstrert bruk av inhalatoren av en lege eller annet helsepersonell, slik at en kan sikre riktig administrasjon. Riktig bruk av spraydoseringsinhalator (pMDI) er viktig for vellykket behandling. Pasienten bør rådes til å lese pakningsvedlegget nøye og følge bruksanvisningen og illustrasjonene.

Utløseren har en integrert teller som teller ned antallet gjenværende doser (trekk). Denne telleren har også fargekoder. Den starter med grønt, bytter til gult når det er færre enn 50 trekk (doser) igjen og til rødt når det er færre enn 30 trekk (doser) igjen. Telleren teller ned fra 120 til 60 i intervaller på 10, og fra 60 til 0 i intervaller på 5. Når tallet nærmer seg null, må pasienten informeres om å kontakte forskriver for ny resept. Inhalatoren må ikke brukes etter at doseindikatoren viser "0".

Klargjøre inhalatoren

Før bruk av inhalatoren for første gang, eller hvis den ikke har vært brukt på 3 dager eller mer, eller etter eksponering for frost eller avkjøling (se pkt. 6.4), må inhalatoren klargjøres før bruk:

- Ta av munnstykkedekslet, og rist inhalatoren godt.
- Aktiver inhalatoren mens du holder den bort fra ansiktet. Dette trinnet må utføres 4 ganger.
- Inhalatoren må alltid ristes umiddelbart før bruk.

Så vidt mulig bør pasientene stå eller sitte oppreist ved bruk av inhalatoren.

Trinn som må følges under bruk av inhalatoren:

1. Fjern munnstykkedekslet og kontroller at munnstykket er rent og fritt for støv og smuss.
2. Inhalatoren bør ristes umiddelbart før hver dose (trekk) for å sikre at inhalatorens innhold blandes godt.
3. Pust ut så langt det er komfortabelt og så sakte og dypt som mulig.
4. Hold beholderen vertikalt med hovedenheten opp, og lukk leppene rundt munnstykket. Hold inhalatoren rett med tommelen (tomlene) nederst på munnstykket og pekefingeren/-fingrene oppå inhalatoren. Ikke bit i munnstykket.
5. Pust sakte og dypt inn gjennom munnen. Når du har begynt å puste inn, trykker du ned oppå inhalatoren for å utløse en dose. Fortsett å puste inn jevnt og dypt (optimalt rundt 2-3 sekunder for barn og 4-5 sekunder for voksne).
6. Hold pusten og fjern inhalatoren fra munnen. Pasientene bør fortsette å holde pusten så lenge det er komfortabelt. Ikke pust ut i inhalatoren.
7. Til andre dose (trekk) holdes inhalatoren vertikalt, og deretter gjentas trinn 2 til 6.
8. Sett dekslet over munnstykket igjen etter bruk.

VIKTIG: ikke utfør trinn 2 til 6 for raskt.

Pasientene kan anbefales å øve seg på teknikken foran et speil. Dersom det oppstår tåke etter inhalering, enten fra inhalatoren eller fra sidene av munnen, gjentas prosedyren fra trinn 2.

Hvis pasienten har svake hender, kan det være enklere å holde inhalatoren med begge hender. Da plasseres pekefingrene oppå aerosolbeholderen og begge tomlene settes nederst på inhalatoren.

Pasientene skyller munnen, gurgler med vann eller pusser tennene etter å ha inhalert, og spytter ut restene for å minimalisere risikoen for oral candidiasis eller dysfoni.

Rengjøring:

Pasientene bør lese pakningsvedlegget nøye angående rengjøringsinstruksjoner:

Inhalatoren skal rengjøres en gang i uken.

- Ta av dekslet over munnstykket.
- Ikke ta beholderen ut av plasthuset.
- Tørk av innsiden og utsiden av munnstykket og plasthuset med en tørr klut eller et papirhåndkle.
- Sett dekslet tilbake på munnstykket i riktig retning.
- Ikke plasser metallbeholderen i vann.

Hvis en pasient trenger et AeroChamber Plus® Flow-Vu®-mellomstykke, må han/hun bes om å lese instruksjonene fra produsenten, slik at de kan bruke, rengjøre og vedlikeholde mellomstykket på riktig måte.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandling av astma skal vanligvis følge et trinnvis program, og pasientens respons må overvåkes klinisk og ved lungefunksjonstester.

Flutiform må ikke brukes til å behandle akutte astmasymptomer. Til dette trengs en rask og korttidsvirkende bronkodilator. Pasientene må informeres om at legemidlet for lindring ved et akutt astmaanfall alltid må være tilgjengelig.

Profylaktisk bruk av Flutiform ved anstrengelsesutløst astma er ikke undersøkt. Til slik bruk bør en separat hurtigvirkende bronkodilator vurderes.

Pasienter bør påminnes å ta sin vedlikeholdsdose med Flutiform som foreskrevet, selv når de er asymptotiske.

Pasientene må ikke settes på Flutiform under en eksaserbasjon, eller hvis de har signifikante forverringer eller akutt dårligere astma.

Alvorlige, astmarelaterte bivirkninger og eksaserbasjoner kan oppstå under behandling med Flutiform. Pasientene bør bes om å fortsette behandlingen, men å oppsøke lege hvis astmasymptomene vedvarer ukontrollert eller forverret etter at de begynte å bruke Flutiform.

Flutiform må ikke brukes som første behandlingsalternativ mot astma.

Hvis det er nødvendig å øke bruken av korttidsvirkende bronkodilatorer for å lindre astma, hvis korttidsvirkende bronkodilatorer blir mindre effektive eller blir ineffektive, eller dersom astmasymptomene vedvarer, må pasienten vurderes av lege så snart som mulig, da hvert av disse forholdene kan bety dårligere astmakontroll og at det er nødvendig å endre behandlingen.

Plutselig og progressiv forringing av astmakontrollen er potensielt livstruende, og pasienten bør undersøkes av lege umiddelbart. Det bør vurderes om kortikosteroidbehandlingen bør økes. Pasienten bør også vurderes medisinsk hvis den aktuelle Flutiformdose ikke har gitt tilstrekkelig astmakontroll. Det bør vurderes om ytterligere kortikosteroidbehandling bør gis.

Når astmasymptomene er under kontroll, kan en vurdere å gradvis redusere Flutiformdosen. Regelmessig vurdering av pasientene under behandlingsreduksjon er viktig. Den laveste effektive Flutiformdosen bør brukes (se pkt. 4.2).

Behandlingen med Flutiform bør ikke stanses brått hos pasienter med astma, på grunn av risiko for eksaserbasjoner. Terapien bør nedtitreres under overvåking av forskriver.

En eksaserbasjon av de kliniske symptomene på astma kan skyldes en akutt bakterieinfeksjon i luftveiene, og behandlingen kan kreve egnede antibiotika, økt mengde inhalerte kortikosteroider og et kort behandlingsforløp med orale kortikosteroider. En hurtigvirkende inhalert bronkodilatator bør brukes som nødmedisin. Som alle inhalerte legemidler som inneholder kortikosteroider, bør Flutiform administreres med forsiktighet til pasienter med pulmonal tuberkulose, latent tuberkulose eller pasienter med sopp-, virus- eller andre luftveisinfeksjoner. Alle slike infeksjoner må alltid behandles på egnet måte hvis Flutiform brukes.

Flutiform må brukes med forsiktighet til pasienter med tyreotoksikose, feokromocytom, diabetes mellitus, ukorrigert hypokalemi og pasienter som er disponert for lave nivåer av serumkalium, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulær aortastenose, alvorlig hypertensjon, aneurisme eller annen alvorlig hjerte/karsykdom, som iskemisk hjertesykdom, arytmi eller alvorlig hjertesvikt.

Potensielt alvorlig hypokalemi kan oppstå ved bruk av høye doser av β_2 -agonister. Samtidig behandling med β_2 -agonister og legemidler som kan fremkalle hypokalemi eller forsterke en hypokalemisk effekt, f.eks. xantinderivater, steroider og diuretika, kan øke en mulig hypokalemisk effekt av β_2 -agonisten. En bør utvise spesiell forsiktighet ved ustabil astma med varierende bruk av bronkodilatorer som nødmedisin ved akutt, alvorlig astma, da assosiert risiko kan forsterkes av hypoksi og ved andre lidelser der sannsynligheten for hypokalemibivirkninger er økt. Det anbefales å overvåke serumkaliumnivåene under slike forhold.

En må utvise forsiktighet ved behandling av pasienter som allerede har forlenget QTc-intervall. Formoterol kan i seg selv fremkalle forlengelse av QTc-intervallet.

Som med alle β_2 -agonister, bør ytterligere blodsukkerkontroll vurderes hos diabetiske pasienter. En bør utvise forsiktighet når en overfører pasienter til Flutiformterapi, særlig hvis det er noen som helst grunn til å anta at den adrenale funksjonen er svekket etter tidligere systemisk steroidterapi.

Som med annen inhalasjonsterapi kan paradokse bronkospasmer oppstå, med en umiddelbar økning i trangpustethet og kortpustethet etter dosering. Paradokse bronkospasmer responderer på en hurtigvirkende inhalert bronkodilatator og må behandles umiddelbart. Flutiformbehandlingen må seponeres umiddelbart, pasienten vurderes og alternativ terapi igangsettes om nødvendig.

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Systemiske effekter kan oppstå med alle inhalerte kortikosteroider, særlig når høye doser gis over lange perioder. Det er mye mindre sannsynlig at disse virkningene forekommer enn ved bruk av orale kortikosteroider. Mulige systemiske virkninger omfatter Cushings syndrom, cushingoide trekk, adrenal suppresjon, veksthemming hos barn og ungdom, redusert benmineraltetthet, katarakt, glaukom og i sjeldnere tilfeller en rekke psykologiske eller atferdsmessige effekter, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (særlig hos barn). Det er derfor viktig at pasienten undersøkes regelmessig, og at dosen av inhalerte kortikosteroider reduseres til laveste dose der effektiv astmakontroll opprettholdes.

Langvarig behandling av pasienter med høye doser inhalerte kortikosteroider kan føre til adrenal suppresjon og akutt adrenal krise. Barn og ungdom < 16 år som tar høye doser flutikasonpropionat (vanligvis ≥ 1000 mikrogram/dag) kan ha spesiell risiko. Svært sjelden er det også beskrevet tilfeller av adrenal suppresjon ved doser av flutikasonpropionat mellom 500 og 1000 mikrogram. Situasjoner som potensielt kan utløse akutt adrenal krise, omfatter traume, kirurgi, infeksjon eller enhver rask dosereduksjon. Symptomene som oppstår er vanligvis utydelige og kan omfatte anoreksi, magesmerter, vekttap, tretthet, hodepine, kvalme, oppkast, hypotensjon, nedsatt bevissthetsnivå, hypoglykemi og krampeanfoll. Ytterligere systemisk kortikosteroidbehandling bør vurderes i perioder med stress eller elektiv kirurgi.

Fordelene ved inhalert flutikasonpropionatterapi bør kunne redusere behovet for orale steroider, men pasientene som bytter over fra orale steroider, kan fortsatt ha risiko for nedsatt adrenal reserve gjennom en betydelig periode. Pasienter som har trengt akuttbehandling med høye doser kortikosteroider tidligere, kan også ha risiko. Denne muligheten for restlidelser bør alltid tas hensyn til i akutsituasjoner og elektive situasjoner som kan fremkalle stress, og egnet kortikosteroidbehandling må vurderes. Den adrenale svekkelsen kan ha et slikt omfang at spesialistveiledning kan være nødvendig før elektive inngrep. I situasjoner med mulig nedsatt adrenalfunksjon bør HPA-aksen (hypothalamus-hypofyse-binyrebark-aksen) overvåkes regelmessig.

Det foreligger økt risiko for systemiske bivirkninger ved kombinasjon av flutikasonpropionat og potente CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.5).

Pasienten bør gjøres oppmerksom på at denne fastdosekombinasjonsinhalatoren er profylaktisk behandling, som dermed må brukes regelmessig, selv når pasienten er asymptomatisk, for optimale fordeler.

Bruk av mellomstykke kan føre til en mulig økning i avsetninger i lungene og samt av den systemiske absorpsjonen og systemiske bivirkninger.

Da fraksjonene av flutikason og formoterol som når den systemiske sirkulasjonen, primært elimineres via metabolisme i leveren, kan økt eksponering forventes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Pasientene bør informeres om at Flutiform inneholder 2 mg alkohol (etanol) i hver dose (2 inhalasjoner). Mengden per dose av dette legemidlet tilsvarer mindre enn 1 ml øl eller 1 ml vin. Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

Pediatrisk populasjon

Det anbefales å regelmessig overvåke høyden på barn som får langvarig behandling med inhalerte kortikosteroider. Hvis veksten hemmes, bør terapien vurderes med tanke på å redusere dosen inhalerte kortikosteroider, om mulig, til laveste dose som gir effektiv astmakontroll. I tillegg bør en vurdere å henvise pasienten til en pediatrisk lungespesialist.

Mulige systemiske bivirkninger som er rapportert for hvert av virkestoffene i Flutiform inkluderer Cushings syndrom, cushingoide trekk, adrenalsuppresjon og veksthemming hos barn og ungdom. Barn kan også oppleve angst, søvnevansker og atferdsendringer, inkludert hyperaktivitet og irritabilitet (se pkt. 4.8).

Begrensede data er tilgjengelig for bruk av Flutiform hos barn under 5 år. Flutiform anbefales IKKE til bruk hos barn under 5 år.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle interaksjonsstudier er blitt utført for Flutiform.

Flutiform inneholder natriumkromoglikat i ikke-farmakologiske nivåer. Pasientene trenger ikke slutte med andre legemidler som inneholder kromoglikat.

Flutikasonpropionat, ett av virkestoffene i Flutiform, er et substrat for CYP 3A4. Samtidig behandling med CYP 3A-hemmere (f.eks. ritonavir, atazanavir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, nelfinavir, sakinavir, ketokonazol, telitromycin, kobicistat) er forventet å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinasjonen bør unngås, med mindre fordelene oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I disse tilfellene bør pasientene overvåkes for systemiske bivirkninger av kortikosteroider.

EKG-endringene og/eller hypokalemi som kan oppstå ved administrasjon av ikke-kaliumsparende diuretika (som loopdiuretika eller tiaziddiuretika) kan forverres akutt av β -agonister, særlig når anbefalt dose av β -agonisten overskrides. Selv om den kliniske signifikansen av disse bivirkningene ikke er kjent,

bør en utvise forsiktighet ved samtidig administrasjon av en β -agonist og ikke-kaliumsparende diuretika. Xantinderivater og glukokortikosteroider kan øke en muligens hypokalemisk effekt av β -agonistene.

I tillegg kan L-dopa, L-tyroksin, oksytocin og alkohol svekke hjertets toleranse overfor β_2 -sympatomimetika.

Samtidig behandling med monaminoksidasehemmere, inkludert stoffer med lignende egenskaper som furazolidon og prokarbazin, kan fremkalle hypertensive reaksjoner.

Det er en økt risiko for arytmi hos pasienter som får samtidig anestesi med halogenerte hydrokarboner.

Samtidig bruk av andre β -adrenerge legemidler kan gi en potensielt additiv effekt.

Hypokalemi kan øke risikoen for arytmi hos pasienter som behandles med digitalisglykosider.

Formoterolfumarat bør, som andre β_2 -agonister, administreres med forsiktighet til pasienter som behandles med trisykliske antidepressiva eller monaminoksidasehemmere og i den første toukersperioden etter avsluttet behandling av disse eller andre legemidler som er kjent å forlenge QTc-intervallet, som antipsykotika (inkludert fentiaziner), kinidin, disopyramid, prokainamid og antihistaminer. Legemidler som er vist å forlenge QTc-intervallet kan øke risikoen for ventrikkelarytmi (se pkt. 4.4).

Dersom ytterligere adrenerge legemidler skal administreres, uavhengig av administrasjonsvei, må de brukes med forsiktighet, fordi den farmakologiske, forutsigbare, sympatiske effekten av formoterol kan potensieres.

Betaadrenerge reseptorantagonister (β -blokkere) og formoterolfumarat kan hemme effekten av hverandre når de administreres samtidig. Betablokkere kan også fremkalle alvorlige bronkospasmer hos astmatiske pasienter. Derfor bør pasienter med astma vanligvis ikke behandles med β -blokkere, og dette omfatter også β -blokkere som brukes som øyedråper til behandling av glaukom. Under visse forhold, f.eks. profylakse etter hjerteinfarkt, finnes ingen akseptable alternativer til bruk av β -blokkere til pasienter med astma. I slike tilfeller kan kardioselektive β -blokkere vurderes, selv om de bør administreres med forsiktighet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrensede data på bruk av flutikasonpropionat og formoterolfumarat, administrert alene eller sammen men fra separate inhalatorer, og på bruk av denne fastdosekombinasjonen; Flutiform - hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Administrasjon av Flutiform anbefales ikke under graviditet og bør kun vurderes dersom fordelene for moren anses å være større enn den mulige risikoen for fosteret. Hvis dette er tilfellet, må en bruke laveste effektive dose for å opprettholde tilstrekkelig astmakontroll.

På grunn av potensialet for at β -agonister påvirker uteruskontraktiliteten, bør bruken av Flutiform til behandling av astma under fødsel begrenses til de pasientene der fordelene oppveier risikoen.

Amming

Det er ukjent om flutikasonpropionat eller formoterolfumarat blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Derfor, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Flutiform skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data om effekten på fertilitet etter administrasjon av Flutiform. I dyrestudier er det ikke vist noen effekter på fertiliteten etter administrasjon av de individuelle virkestoffene i klinisk relevante doser (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Flutiform har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger som har vært forbundet med Flutiform under klinisk utvikling oppgis i tabellen nedenfor, oppført etter organklasser. Følgende frekvenskategorier er lagt til grunn for klassifiseringen av bivirkningene som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

| Organklasser | Bivirkning | Frekvens |
|--|---|----------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Oral candidiasis Orale soppinfeksjoner Sinusitt | Sjeldne |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Hyperglykemi | Sjeldne |
| Psykiatriske lidelser | Søvnlidelser, inkludert søvnløshet | Mindre vanlige |
| | Unormale drømmer Uro | Sjeldne |
| | Psykomotorisk hyperaktivitet, angst, depresjon, aggresjon, atferdsendringer (hovedsakelig hos barn) | Ikke kjent |
| Nevrologiske sykdommer | Hodepine Tremor Svimmelhet | Mindre vanlige |
| | Dysgeusi | Sjeldne |
| Øyesykdommer | Tåkesyn | Ikke kjent |
| Sykdommer i øre og labyrint | Vertigo | Sjeldne |
| Hjertesykdommer | Palpitasjoner Ventrikulære ekstrasystoler | Mindre vanlige |
| | Angina pectoris Takykardi | Sjeldne |
| | | |
| Karsykdommer | Hypertensjon | Sjeldne |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Eksaserbasjon av astma Dysfoni Halsirritasjon | Mindre vanlige |
| | Dyspné Hoste | Sjeldne |
| Gastrointestinale sykdommer | Munntørrhet | Mindre vanlige |
| | Diaré Dyspepsi | Sjeldne |

| Organklassesystem | Bivirkning | Frekvens |
|---|-------------------------|----------------|
| Hud- og underhudssykdommer | Utslett | Mindre vanlige |
| | Kløe | Sjeldne |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Muskelspasmer | Sjeldne |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Perifert ødem Asteni | Sjeldne |

Som med annen inhalasjonsterapi kan paradokse bronkospasmer oppstå med en umiddelbar økning i trangpustethet og kortpustethet etter dosering. Paradoks bronkospasme responderer på en hurtigvirkende, inhalert bronkodilator og bør behandles umiddelbart. Flutiformbehandlingen må avsluttes umiddelbart, og pasienten må vurderes samt alternativ terapi igangsettes om nødvendig.

Fordi Flutiform inneholder både flutikasonpropionat og formoterolfumarat, kan samme bivirkningsmønster oppstå som det som rapporteres for disse stoffene. Følgende bivirkninger er forbundet med flutikasonpropionat og formoterolfumarat, men er ikke sett i løpet av den kliniske utviklingen av Flutiform:

Flutikasonpropionat: Overfølsomhetsreaksjoner inkluderte urtikaria, pruritus, angioødem (hovedsakelig i ansikt og orofaryngealt) og anafylaktiske reaksjoner. Systemiske virkninger av inhalerte kortikosteroider kan forekomme, særlig dersom høye doser forskrives for lange perioder. Disse kan omfatte Cushings syndrom, cushingoide trekk, adrenal suppresjon, veksthemming hos barn og ungdom, redusert benmineralitet, katarakt og glaukom, kontusjon, hudatrofi og mottakelighet for infeksjoner. Evnen til tilpasning ved stress kan være nedsatt. De systemiske effektene som beskrives har imidlertid mindre sannsynlighet for å oppstå for inhalerte kortikosteroider enn for orale kortikosteroider. Langvarig behandling med høye doser inhalerte kortikosteroider kan føre til klinisk signifikant adrenal suppresjon og akutt adrenal krise. Ytterligere dekning med systemiske kortikosteroider kan være nødvendig i perioder med stress (traume, kirurgi, infeksjon).

Formoterolfumarat: Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert hypotensjon, urtikaria, angionevrotisk ødem, pruritus, eksantem), forlenget QTc-intervall, hypokalemi, kvalme, myalgi, økte blodlaktatnivåer. Behandling med β_2 -agonister som formoterol kan medføre økte blodnivåer av insulin, frie fettsyrer, glyserol og ketonlegemer.

Det har vært rapportert om overfølsomhetsreaksjoner hos pasienter som bruker inhalert natriumkromoglikat som virkestoff. Selv om Flutiform kun inneholder en lav konsentrasjon av natriumkromoglikat som hjelpestoff, er det ukjent om overfølsomhetsreaksjoner er doseavhengige.

Dersom det mot formodning skulle oppstå en overfølsomhetsreaksjon på Flutiform, bør behandling igangsettes i henhold til standardbehandling for enhver annen overfølsomhetsreaksjon, som kan omfatte bruk av antihistaminer og annen behandling, som nødvendig. Det kan være nødvendig å seponere Flutiform omgående, og ved behov starte alternativ astmabehandling.

Dysfoni og candidiasis kan lindres ved å gurgle eller skylle munnen med vann eller pusse tennene etter bruk av produktet. Symptomatisk candidiasis kan behandles med topiske antifungale midler samtidig som behandlingen med Flutiform fortsetter.

Pediatrik populasjon

Mulige systemiske bivirkninger som er rapportert for hvert av virkestoffene i Flutiform inkluderer Cushings syndrom, cushingoide trekk, adrenalsuppresjon og veksthemming hos barn og ungdom. Barn kan også oppleve angst, søvnvansker og atferdsendringer, inkludert hyperaktivitet og irritabilitet. Studier som er utført med Flutiform viser lignende sikkerhets- og toleranseprofil sammenlignet med flutikason som monoterapi hos barn fra 5-12 år og flutikason/salmeterol hos barn fra 4-12 år. Langtidsbehandling

med Flutiform i 24 uker hos 208 barn viste ingen indikasjon på veksthemming eller adrenalsuppresjon. En annen farmakodynamisk studie utført hos barn i alderen 5-12 år viste lignende effekt på vekstraten av leggbenet målt ved hjelp av knemometri etter behandling med Flutiform sammenlignet med flutikason som monoterapi i 2 uker.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen data er tilgjengelig fra kliniske studier om overdosering av Flutiform, men data om overdosering med begge individuelle legemidler oppgis nedenfor:

Formoterolfumarat:

En overdosering av formoterol vil sannsynligvis føre til en forsterkning av effektene som er typiske for β_2 -agonister, og i disse tilfellene kan følgende bivirkninger oppstå: angina, hypertensjon eller hypotensjon, palpitasjoner, takykardi, arytmie, forlenget QTc-intervall, hodepine, tremor, nervøsitet, muskelkramper, munntørrehet, søvnløshet, tretthet, uvelhet, krampeanfallet, metabolsk acidose, hypokalemi, hyperglykemi, kvalme og oppkast.

Behandlingen av formoteroloverdosering består av seponering av legemidlet sammen med igangsetting av egnet symptomatisk og/eller støttende terapi. Forsiktig bruk av kardioselektive β -reseptorblokkere kan vurderes, såfremt en er oppmerksom på at slike legemidler kan fremkalle bronkospasmer. Det foreligger utilstrekkelig evidens til å kunne avgjøre om dialyse er fordelaktig i tilfeller med formoteroloverdosering. Hjerterovervåking anbefales.

Hvis Flutiformterapi må seponeres på grunn av en overdosering med β -agonistkomponenten i legemidlet, må en vurdere egnet erstatningsterapi med steroider. Serumkaliumnivåene bør overvåkes, da hypokalemi kan oppstå. Kaliumerstatning bør vurderes.

Flutikasonpropionat:

Akutt overdosering med flutikasonpropionat utgjør vanligvis ikke et klinisk problem. Den eneste skadelige effekten etter inhalering av en stor mengde legemiddel over en kort periode, er undertrykking av hypothalamus-hypofyse-binyrebark (HPA)-aksefunksjon. HPA-aksefunksjonen blir vanligvis bedre på noen få dager, og dette kan bekreftes ved plasmakortisolmålinger. Behandling med inhalerte kortikosteroider bør fortsettes ved anbefalt dose for å kontrollere astmaen.

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av akutt adrenal krise. Barn og ungdom <16 år som tar høye doser av flutikasonpropionat: (vanligvis ≥ 1000 mikrogram/dag) kan ha spesielt stor risiko. Symptomene som oppstår kan være utydelige (anoreksi, magesmerter, vekttap, tretthet, hodepine, kvalme, oppkast og hypotensjon). Typiske symptomer på adrenal krise er nedsatt bevissthetsnivå, hypoglykemi og/eller krampeanfallet.

Etter kronisk bruk av svært høye doser kan det oppstå en grad av atrofi i binyrebarken og HPA-aksesuppresjon. Overvåking av de adrenale reservene kan være nødvendig. Mulige systemiske virkninger omfatter Cushings syndrom, cushingoide trekk, adrenal suppresjon, veksthemming hos barn og ungdom, redusert benmineraltetthet, katarakt og glaukom (se pkt. 4.4).

Ved behandling av kronisk overdosering kan orale eller systemiske kortikosteroider være nødvendig i situasjoner med stress. Alle pasienter som anses å være kronisk overdosert, bør behandles som om de var steroidavhengige, med en egnet vedlikeholdsdose av et systemisk kortikosteroid. Etter stabilisering fortsettes behandlingen med et inhalert kortikosteroid i anbefalt dose for symptomkontroll.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved obstruktiv lungesykdom, adrenergika i kombinasjon med kortikosteroider eller andre midler, ekskl. antikolinergika.

ATC-kode: R03AK11

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Flutiform inneholder både flutikasonpropionat og formoterolfumarat. Virkningsmekanismene for de individuelle virkestoffene er beskrevet nedenfor. Disse legemidlene representerer to legemiddelklasser (et syntetisk kortikosteroid og en selektiv, langtidsvirkende β_2 -adrenerg reseptoragonist), og som med andre kombinasjoner av inhalert kortikosteroid og langtidsvirkende β_2 -adrenerg agonist, ses additive effekter med tanke på reduksjon av astmaeksaserbasjoner.

Flutikasonpropionat

Flutikasonpropionat er et syntetisk, trifluorinert glukokortikoid med potent antiinflammatorisk aktivitet i lungene når det gis ved inhalasjon. Flutikasonpropionat reduserer symptomene og eksaserbasjonene av astma med mindre bivirkninger enn når kortikosteroider administreres systemisk.

Formoterolfumarat

Formoterolfumarat er en langtidsvirkende, selektiv β_2 -adrenerg reseptoragonist. Inhalert formoterolfumarat virker lokalt i lungene som en bronkodilatator. Den bronkodilaterende effekten starter raskt, innen 1–3 minutter, og effekten varer i minst 12 timer etter en enkeltdose.

Flutiform

Ved 12 ukers kliniske studier hos voksne og ungdom forbedret tilskudd av formoterol til flutikasonpropionat astmasymptomer og lungefunksjon og reduserte eksaserbasjoner. Den terapeutiske effekten av Flutiform overskred effekten av flutikasonpropionat alene. Det er ingen langtidsdata med sammenligning av Flutiform og flutikasonpropionat.

I en 8 ukers klinisk studie var effekten på lungefunksjonen ved bruk av Flutiform minst tilsvarende effekten av kombinasjonen av flutikasonpropionat og formoterolfumarat administrert med separate inhalatorer. Det er ingen komparative langtidsdata for Flutiform versus flutikasonpropionat og formoterolfumarat. Det var ingen tegn til svekking av terapeutisk effekt av Flutiform i forsøk som varte i opptil 12 måneder og som inkluderte voksne pasienter og ungdom.

Doserestrendene for Flutiform var tydelige for symptombaserte endepunkter, og trinnvise fordeler for høy kontra lav dose Flutiform var mest sannsynlig hos pasienter med mer alvorlig astma.

Pediatrik populasjon

Ved en 12-ukers dobbeltblindet, randomisert studie ble 512 barn i alderen 5-11 år testet på bruk av enten Flutiform (2 inhalasjoner av 50 mikrogram/5 mikrogram to ganger daglig), flutikason/salmeterol eller flutikason som monoterapi. Flutiform (2 inhalasjoner av 50 mikrogram/5 mikrogram to ganger daglig) var bedre enn flutikason som monoterapi og ga ikke dårligere resultater enn flutikason/salmeterol med hensyn til endring fra baseline av pre-dose FEV1 til post-dose FEV1 over 12 uker og 4-timers FEV1 AUC ved uke 12. Flutiform (2 inhalasjoner på 50 mikrogram/5 mikrogram to ganger daglig) var ikke bedre enn flutikason som monoterapi når det gjaldt endring av pre-dose FEV1 i løpet av behandlingen på 12 uker, men var ikke dårligere enn flutikason/salmeterol for dette endepunktet.

Ved en annen 12-ukers pediatrik studie som omfattet en 6-måneders forlengelsesfase, ble 210 barn i alderen 4–12 år behandlet med en vedlikeholdsdose av Flutiform (2 inhalasjoner på 50/5 mikrogram to ganger daglig) eller med flutikason/salmeterol. Flutiform (2 inhalasjoner på 50 mikrogram/5 mikrogram to ganger daglig) var ikke dårligere enn flutikason/salmeterol. 205 pasienter fullførte deretter forlengelsesfasen på 6 måneder der de fikk Flutiform (2 inhalasjoner på 50 mikrogram/5 mikrogram to ganger daglig). Flutiform ble påvist sikkert og godt tolerert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Flutikasonpropionat:

Absorpsjon

Etter inhalasjon foregår systemisk absorpsjon av flutikasonpropionat hovedsakelig via lungene, og har vist seg å være lineært relatert til dose i doseområdet 500 til 2000 mikrogram. Absorpsjonen går først raskt, så forsinkes den.

Publiserte studier med oral dosering av merket og umerket legemiddel har vist at den absolutte orale systemiske biotilgjengeligheten til flutikasonpropionat er ubetydelig (<1 %) på grunn av en kombinasjon av ufullstendig absorpsjon fra mage/tarm-kanalen og omfattende first-pass metabolisme.

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon distribueres flutikasonpropionat omfattende i kroppen. Den innledende disposisjonsfasen for flutikasonpropionat er rask og konsistent med den høye lipidløseligheten og vevsbindingen. Distribusjonsvolumet er i gjennomsnitt 4,2 liter/kg. Prosentandelen flutikasonpropionat som bindes til humane plasmaproteiner, er i gjennomsnitt 91 %. Flutikasonpropionat bindes svakt og reversibelt til erytrocytter, og det bindes ikke signifikant til humant transkortin.

Biotransformasjon

Total clearance av flutikasonpropionat er høy (i gjennomsnitt 1 093 ml/min), der renal clearance utgjør under 0,02 % av totalen. Den svært høye clearancegraden tilsier omfattende hepatisk clearance. Den eneste sirkulerende metabolitten som er påvist hos mennesker, er 17 β -karboksylsyrederivat av flutikasonpropionat, som dannes via 3A4-isoforundergruppen til cytokrom P450 (CYP 3A4). Denne metabolitten har mindre affinitet (omtrent 1/2000) enn modersubstansen for glukokortikoidreseptoren i human lungecytosol *in vitro*. Andre metabolitter som er påvist *in vitro* ved bruk av dyrkede humane hepatoceller er ikke oppdaget hos mennesker.

Eliminasjon

87–100 % av en oral dose utskilles i feces, opptil 75 % som modersubstans. Det finnes også en ikke-aktiv hovedmetabolitt.

Etter intravenøs dosering viser flutikasonpropionat polyeksponensiell kinetikk og har en terminal eliminasjonshalveringstid på omtrent 7,8 timer. Under 5 % av en radiomerket dose utskilles i urinen som metabolitter, det resterende utskilles i feces som modersubstans og metabolitter.

Formoterolfumarat:

Data for plasmafarmakokinetikken til formoterol ble samlet inn hos friske forsøkspersoner etter inhalasjon av doser over anbefalt område og hos KOLS-pasienter etter inhalering av terapeutiske doser.

Absorpsjon

Etter inhalasjon av en enkeltdose på 120 mikrogram av formoterolfumarat hos friske forsøkspersoner, ble formoterol raskt absorbert i plasma og nådde en maksimal konsentrasjon på 91,6 pg/ml innen 5 minutter etter inhalasjon. Hos KOLS-pasienter som ble behandlet i 12 uker med formoterolfumarat 12 eller 24 mikrogram to ganger daglig, lå plasmakonsentrasjonene av formoterol i området mellom henholdsvis 4,0 og 8,9 pg/ml og 8,0 og 17,3 pg/ml 10 minutter, 2 timer og 6 timer etter inhalasjon.

Studier som undersøkte den kumulative urinutskillelsen av formoterol og/eller dets (RR)- og (SS)-enantiomerer etter inhalasjon av tørt pulver (12–96 mikrogram) eller aerosolformuleringer (12–96 mikrogram), viste at absorpsjonen økte lineært med dosen.

Etter 12 uker med 12 mikrogram eller 24 mikrogram formoterolpulver to ganger daglig økte urinutskillelsen av uendret formoterol med 63–73 % hos voksne pasienter med astma, med 19–38 % hos voksne pasienter med KOLS og med 18–84 % hos barn, noe som antyder en beskjeden og selvbegrensende akkumulering av formoterol i plasma etter gjentatt dosering.

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen av formoterol er 61–64 % (34 % primært til albumin).

Det foregår ingen metning av bindingssteder i konsentrasjonsområdet som ble nådd med terapeutiske doser.

Konsentrasjonene av formoterol som ble brukt til å vurdere plasmaproteinbindingen, var høyere enn de som ble oppnådd i plasma etter inhalasjon av en enkeltdose på 120 mikrogram.

Biotransformasjon

Formoterol elimineres hovedsakelig ved metabolisme, og direkte glukoronidering er viktigste biotransformasjonsvei, med O-demetylering etterfulgt av ytterligere glukoronidering som en annen vei. Sulfatkonjugering av formoterol og deformylering etterfulgt av sulfatkonjugering er av mindre betydning. Flere isozymer katalyserer glukoronidering (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 og 2B15) og O-demetylering (CYP 2D6, 2C19, 2C9 og 2A6) av formoterol, og dermed er potensialet for metabolsk interaksjon mellom legemidler lav. Formoterol hemmet ikke cytokrom P450-isozymer ved terapeutisk relevante konsentrasjoner. Kinetikken til formoterol er tilsvarende etter enkel og gjentatt administrasjon, noe som antyder at det ikke forekommer autoinduksjon eller hemming av metabolismen.

Eliminasjon

Hos astmatiske pasienter og KOLS-pasienter som ble behandlet i 12 uker med 12 eller 24 mikrogram formoterolfumarat to ganger daglig, ble henholdsvis omtrent 10 % og 7 % av dosen gjenfunnet i urinen som uendret formoterol. Hos astmatiske barn ble omtrent 6 % av dosen gjenfunnet i urinen som uendret formoterol etter gjentatt dosering med 12 og 24 mikrogram. (R, R)- og (S, S)-enantiomerer utgjorde henholdsvis 40 % og 60 % av den uendrede formoterolen som ble gjenfunnet i urin etter enkeltdoser (12 til 120 mikrogram) hos friske forsøkspersoner og etter enkle og gjentatte doser hos astmapasienter. Etter en oral enkeltdose av ³H-formoterol ble 59–62 % av dosen gjenfunnet i urinen og 32–34 % i feces. Renal clearance av formoterol er 150 ml/min.

Etter inhalasjon antydte plasmaformoterolkinetikken og data om urinutskillelse hos friske forsøkspersoner en tofasert eliminasjon med terminale eliminasjonshalveringstider for (R, R)- og (S, S)-enantiomerene på henholdsvis 13,9 og 12,3 timer. Maksimal utskilling oppstår raskt, innen 1,5 timer.

Omtrent 6,4–8 % av dosen ble gjenfunnet i urinen som uendret formoterol, der (R, R)- og (S, S)-enantiomerene bidro til henholdsvis 40 % og 60 %.

Flutiform – (kombinasjonen flutikasonpropionat/formoterolfumarat)

Flere studier har undersøkt farmakokinetiske egenskapene til flutikasonpropionat og formoterolfumarat for Flutiform sammenlignet med de individuelle komponentene, både gitt samtidig og separat.

Det er stor variasjon både innenfor og mellom farmakokinetikkstudiene, men det er generelt en tendens til at systemisk eksponering av flutikason og formoterol er mindre med denne faste kombinasjonen av flutikasonpropionat og formoterolfumarat enn med de individuelle komponentene gitt samtidig.

Farmakokinetisk ekvivalens mellom Flutiform og enkeltkomponentpreparater er ikke påvist. Det er ingen komparative langtidsdata for Flutiform versus flutikasonpropionat og formoterolfumarat (se pkt. 5.1)

Absorpsjon

Flutiform – flutikasonpropionat

Etter inhalasjon av en enkeltdose på 250 mikrogram av flutikasonpropionat etter 2 doser av Flutiform 125 mikrogram/5 mikrogram hos friske forsøkspersoner, ble flutikasonpropionat raskt absorbert til plasma og nådde en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av flutikason på 32,8 pg/ml innen 45 minutter etter inhalasjon. Astmapasienter som fikk enkeltdoser av flutikasonpropionat fra Flutiform, oppnådde en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon på henholdsvis 15,4 pg/ml og 27,4 pg/ml 20 minutter og 30 minutter etter doser på 100 mikrogram/10 mikrogram (2 doser av Flutiform 50 mikrogram/5 mikrogram) og 250 mikrogram/10 mikrogram (2 doser av Flutiform 125 mikrogram/5 mikrogram).

Ved studier med gjentatte doser hos friske forsøkspersoner førte Flutiformdoser på 100 mikrogram/10 mikrogram, 250 mikrogram/10 mikrogram og 500 mikrogram/20 mikrogram til gjennomsnittlige maksimale plasmakonsentrasjoner av flutikason på henholdsvis 21,4, 25,9 til 34,2 og 178 pg/ml. Dataene

for dosene på 100 mikrogram/10 mikrogram og 250 mikrogram/10 mikrogram ble samlet ved bruk av en enhet uten mellomstykke, og dataene for dosen på 500 mikrogram/20 mikrogram ble samlet ved bruk av en enhet med mellomstykke. Bruk av AeroChamber Plus® mellomstykke øker den gjennomsnittlige systemiske biotilgjengeligheten (som tilsvarer pulmonal absorpsjon) av flutikason med 35 % hos friske forsøkspersoner sammenlignet med administrasjon av Flutiform via en pMDI alene.

Flutiform – formoterolfumarat

Etter en enkeltdose Flutiform hos friske forsøkspersoner førte en dose på 20 mikrogram formoterolfumarat fra 2 doser av Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram til en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av formoterol på 9,92 pg/ml innen 6 minutter etter inhalasjon. Etter gjentatte doser førte 20 mikrogram formoterolfumarat fra 2 doser av Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram til en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av formoterol på 34,4 pg/ml.

Bruk av AeroChamber Plus® mellomstykke reduserer den gjennomsnittlige biotilgjengeligheten til formoterol med 25 % hos friske forsøkspersoner sammenlignet med administrasjon av Flutiform via kun en pMDI. Dette skyldes trolig reduksjon i absorpsjonen fra mage/tarm-kanalen når mellomstykket brukes, som forskyver den forventede, tilhørende økningen i pulmonal absorpsjon.

Distribusjon

Det foreligger for tiden ingen informasjon om plasmaproteinbinding som er spesifikk for flutikasonpropionat eller formoterolfumarat fra Flutiform.

Biotransformasjon

Det foreligger for tiden ingen data om metabolismen av flutikasonpropionat eller formoterolfumarat spesifikt etter inhalasjon av Flutiform.

Eliminasjon

Flutikasonpropionat

Etter inhalasjon av flutikasonpropionat ved 2 doser av Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram har flutikasonpropionat en terminal eliminasjonshalveringstid på omtrent 14,2 t.

Formoterolfumarat

Etter inhalasjon av formoterolfumarat ved 2 doser av Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram har formoterolfumarat en terminal eliminasjonshalveringstid på omtrent 6,5 t. Under 2 % av en enkeltdose av formoterolfumarat fra Flutiform utskilles i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisiteten som ble observert i dyrestudier med formoterolfumarat og flutikasonpropionat gitt i kombinasjon eller separat, besto hovedsakelig av bivirkninger assosiert med overdreven farmakologisk aktivitet. Effekter på det kardiovaskulære systemet er relatert til formoteroladministrasjon og omfattet hyperemi, takykardi, arytmier og myokardlesjoner. Verken økning i toksisitet eller forekomst av uventede funn ble observert ved administrasjon av kombinasjonen.

Reproduksjonsstudier med Flutiform hos rotter og kaniner bekreftet de kjente embryoføtale effektene av de to individuelle komponentene, inkludert fostervektshemming, ufullstendig ossifikasjon, embryodødelighet, åpen gane, ødem og skjelettavvik. Disse effektene ble sett ved lavere eksponeringer enn de som forventes ved bruk av klinisk maksimalt anbefalt dose. En noe redusert fertilitet hos hannrotter ble observert ved svært høy systemisk eksponering for formoterol.

Verken formoterolfumarat eller flutikasonpropionat ble funnet å være gentoksisk ved standardtester *in vitro* og *in vivo* når de ble testet individuelt. Ingen karsinogenitetsstudier er utført med kombinasjonen. Karsinogen potensial er ikke identifisert for flutikasonpropionat. En lett økning i forekomsten av benigne tumorer ble observert i reproduksjonsorganer hos hunnmus og -rotter etter administrasjon av formoterol. Denne effekten ses som en klasseeffekt hos gnagere etter langvarig eksponering for høye doser β_2 agonister og antyder ingen potensiell risiko for karsinogenitet hos mennesker.

Prekliniske studier med HFA 227 indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumkromoglikat
Etanol, vannfri
Apafluran HFA 227

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år
Holdbarhet etter anbrudd: 3 måneder etter åpning av folieposen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses. Hvis inhalatoren utsettes for frysing, må pasienten informeres om å la inhalatoren varmes opp til romtemperatur i 30 minutter, og så klargjøre inhalatoren på nytt (se pkt. 4.2).
Beholderen inneholder væske under trykk. Må ikke eksponeres for temperaturer over 50 °C. Beholderen må ikke punkteres, knuses eller brennes, selv når den er tilsynelatende tom.

6.5 Emballasje (type og innhold)

120 doser per inhalator

Utløseren er hvit med en grå, integrert doseindikator og et lysegrått munnstykkedeksel. Suspensjonen oppbevares i en aerosolbeholder av aluminium med standard doseringsventil. Beholderen er satt inn i en trykk-og-pust-utløser med et munnstykkedeksel (begge av polypropylen) og en integrert doseindikator som viser antallet gjenværende doser (trekk). Hver beholder tilfører 120 doser. Den monterte MDI-inhalatoren ligger i en pose av aluminiumsfolielaminat, som er emballert i en pappeske.

Pakningsstørrelse:
1 inhalator (120 doser)
Multipakning med 3 x 1 inhalator (120 doser)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for avhending.
For nærmere instruksjoner vedrørende bruk av legemidlet, se pkt. 4.2.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mundipharma AS
Lysaker torg 5
N-1366 Lysaker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

50 mikrogram/ 5 mikrogram per dose: 10-7474

125 mikrogram/ 5 mikrogram per dose: 10-7475
250 mikrogram/ 10 mikrogram per dose: 10-7476

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

27.08.2012 / 10.07.2017

10. OPPDATERINGSDATO

28.06.2021