

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flutiform 50 mikrog/5 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio.
Flutiform 125 mikrog/5 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio.
Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi mitattu (venttiilistä poistuva) annos sisältää:

- 50 mikrog flutikasonipropionaattia ja 5 mikrog formoterolifumaraattidihydraattia. Tällöin potilaan saama (annostelijasta poistuva) annos on noin 46 mikrog flutikasonipropionaattia ja 4,5 mikrog formoterolifumaraattidihydraattia.
- 125 mikrog flutikasonipropionaattia ja 5 mikrog formoterolifumaraattidihydraattia. Tällöin potilaan saama (annostelijasta poistuva) annos on noin 115 mikrog flutikasonipropionaattia ja 4,5 mikrog formoterolifumaraattidihydraattia.
- 250 mikrog flutikasonipropionaattia ja 10 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia. Tällöin potilaan saama (annostelijasta poistuva) annos on noin 230 mikrog flutikasonipropionaattia ja 9,0 mikrog formoterolifumaraattidihydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, suspensio

Säiliö sisältää valkoista tai luonnonvalkoista, nestemäistä suspensiota. Säiliö on pakattu valkoiseen annostelijaan, jossa on harmaa sisäänrakennettu annoslaskin ja vaaleanharmaa suokappaleen suojakansi.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Flutiform on flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin kiinteä yhdistelmävalmiste, joka on tarkoitettu astman säännölliseen hoitoon, kun yhdistelmävalmisteen (inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin) käyttö on tarkoituksenmukaista:

- potilaille, joiden astman hoitotasapaino on riittämätön, kun hoitona on inhaloitava kortikosteroidi ja tarvittaessa käytettävä lyhytvaikutteinen beeta₂-agonisti.
- tai
- potilaille, joiden astman hoitotasapaino on jo tyydyttävä, kun hoitona on sekä inhaloitava kortikosteroidi että pitkävaikutteinen beeta₂-agonisti.

Flutiform 50 mikrog/5 mikrog/annos on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja yli 5-vuotiaille lapsille.

Flutiform 125 mikrog/5 mikrog/annos on tarkoitettu aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille.

Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/annos on tarkoitettu vain aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilaita on opetettava käyttämään inhalaattoria, ja lääkärin tulee arvioida heidän astmansa säännöllisesti niin, että potilaan käyttämä Flutiform-vahvuus pysyy optimaalisena ja sitä muutetaan vain lääkärin määräyksestä. Annos tulee titrata pienimpään annokseen, jolla oireet pysyvät tehokkaasti hallinnassa. Kun astman hoitotasapaino on saatu hyväksi kahdesti vuorokaudessa käytettävällä pienimmällä Flutiform-vahvuudella, hoito tulee arvioida uudelleen ja pohditaan, tuleeko potilaan hoitoa vähentää niin, että käyttöön jää pelkkä inhaloitava kortikosteroidi. Yleisenä periaatteena on, että annos tulee titrata pienimpään annokseen, jolla oireet pysyvät tehokkaasti hallinnassa. On erittäin tärkeää seurata potilaiden vointia säännöllisesti hoitoa vähennettäessä.

Flutiformin käytöstä keuhkohtaumatautia (COPD) sairastavien potilaiden hoidossa ei ole tietoa. Flutiformia ei pidä käyttää keuhkohtaumatautia sairastaville potilaille.

Potilaille tulee valita Flutiform-vahvuus, jonka sisältämä flutikasonipropionaattiannos on heidän tautinsa vaikeusasteen kannalta asianmukainen. Huom.: Flutiform 50 mikrog/5 mikrog/annos -vahvuus ei sovi aikuisille ja nuorille, joilla on vaikea astma. Lääkettä määrävän lääkärin tulee tietää, että flutikasonipropionaatti on astman hoidossa yhtä tehokas kuin jotkin muut inhaloitavat steroidit, kun sitä annetaan noin puolet kokonaisvuorokausiannoksesta (mikrogrammoina). Jos potilas tarvitsee suositusannoksista poikkeavia annoksia, hänelle on määrättävä asianmukaisia annoksia beeta₂-agonistia ja inhaloitavaa kortikosteroidia erillisissä inhalaattoreissa tai pelkästään asianmukaiset annokset inhaloitavaa kortikosteroidia.

Flutiform on pakattu MDI-tyyppiseen paineistettuun inhalaattoriin, jossa on myös sisäänrakennettu annoslaskin. Yhdestä inhalaattorista saadaan vähintään 120 annosta (suihkausta).

Vain Flutiform 50 mikrog/5 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio

Suositusannostus aikuisille, nuorille sekä yli 5-vuotiaille lapsille:

Flutiform 50 mikrog/5 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio: kaksi inhalaatiota (suihkausta) kahdesti vuorokaudessa, yleensä aamulla ja illalla.

Aikuisille ja nuorille:

Mikäli potilaan astman hoitotasapaino on edelleen huono, inhaloitavan kortikosteroidin kokonaisvuorokausiannosta voidaan suurentaa ottamalla käyttöön tämän yhdistelmävalmisteen suurempi vahvuus eli Flutiform 125 mikrog/5 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio, jota otetaan kaksi inhalaatiota (suihkausta) kahdesti vuorokaudessa. Tätä vahvuutta ei pidä käyttää alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon.

Vain aikuisille:

Jos astman hoitotasapaino on edelleen huono, kokonaisvuorokausiannosta voidaan suurentaa edelleen ottamalla käyttöön tämän yhdistelmävalmisteen suurempi vahvuus eli Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio, jota otetaan kaksi inhalaatiota (suihkausta) kahdesti vuorokaudessa. Tätä suurinta vahvuutta käytetään vain aikuisille. Sitä ei pidä käyttää lasten ja nuorten hoitoon.

Alle 5-vuotiaat lapset:

Valmisteen käytöstä alle 5-vuotiaiden lasten hoidossa on vain vähän kokemusta (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.3). Flutiform-valmisteen (inhalaatiosumute, suspensio) mitään vahvuutta ei suositella käytettäväksi alle 5-vuotiaille lapsille. **Flutiformia ei pidä käyttää tämän ikäryhmän hoitoon.**

Vain Flutiform 125 mikrog/5 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio

Suositusannostus aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille:

Flutiform 125 mikrog/5 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio: kaksi inhalaatiota (suihkausta) kahdesti vuorokaudessa, normaalisti aamulla ja illalla.

Jos astman hoitotasapaino on tyydyttävä, potilaat voidaan siirtää käyttämään tämän yhdistelmävalmisteen pienintä vahvuutta (Flutiform 50 mikrog/5 mikrog/annos). Potilaan annos tulee titrata pienimpään annokseen, jolla oireet pysyvät tehokkaasti hallinnassa.

Vain aikuisille:

Jos astman hoitotasapaino on edelleen huono, kokonaisvuorokausiannosta voidaan suurentaa edelleen ottamalla käyttöön tämän yhdistelmävalmisteen suurempi vahvuus eli Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio, jota otetaan kaksi inhalaatiota (suihkausta) kahdesti vuorokaudessa. Tätä suurinta vahvuutta käytetään vain aikuisille. Sitä ei pidä käyttää vähintään 12-vuotiaille nuorille.

Alle 12-vuotiaat lapset:

Tietoja ei ole saatavilla tämän Flutiform-vahvuuden käytöstä lasten hoitoon. Valmisteen käytöstä alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa on kokemusta ainoastaan pienimmän vahvuuden (50 mikrog/5 mikrog) osalta (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.3). Flutiform-valmisteen (inhalaatiosumute, suspensio) tätä vahvuutta (125 mikrog/5 mikrog) ei suositella käytettäväksi alle 12-vuotiaille lapsille. **Flutiform 125 mikrog/5 mikrog/annos -valmistetta ei pidä käyttää tämän ikäryhmän hoitoon.**

Vain Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio

Suositusannostus aikuisille:

Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio: kaksi inhalaatiota (suihkausta) kahdesti vuorokaudessa, normaalisti aamulla ja illalla.

Jos astman hoitotasapaino on tyydyttävä, potilaat voidaan siirtää käyttämään tämän yhdistelmävalmisteen pienempää vahvuutta (Flutiform 125 mikrog/5 mikrog/annos tai jopa Flutiform 50 mikrog/5 mikrog/annos). Potilaan annos tulee titrata pienimpään annokseen, jolla oireet pysyvät tehokkaasti hallinnassa.

Alle 18-vuotiaat nuoret ja lapset:

Tietoja ei ole saatavilla tämän Flutiform-vahvuuden käytöstä lasten tai nuorten hoitoon. Valmisteen käytöstä lasten hoidossa on kokemusta ainoastaan pienimmän vahvuuden (50 mikrog/5 mikrog) osalta (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.3). **Flutiform-valmisteen (inhalaatiosumute, suspensio) tätä vahvuutta (250 mikrog/10 mikrog) ei suositella käytettäväksi nuorille tai lapsille. Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/annos -valmistetta ei pidä käyttää tämän ikäryhmän hoitoon.**

Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/annos -valmistetta ei pidä käyttää nuorille tai lapsille. Saatavilla on kuitenkin pienempiä vahvuuksia, joita voidaan käyttää lapsille ja nuorille (50 mikrog/5 mikrog/annos) tai nuorille (125 mikrog/5 mikrog/annos).

Erytisryhmät:

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäiltä potilaita hoidettaessa.

Flutiformin käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoitoon ei ole tietoja (ks. kohta 5.2). Lääkäriin tulee seurata näiden potilaiden vointia säännöllisesti ja varmistaa, että annos on titrattu pienimpään mahdolliseen annokseen, jolla oireet pysyvät tehokkaasti hallinnassa. Systeemiseen verenkiertoon kulkeutuvat flutikasoni- ja formoterolifraktiot eliminoituvat lähinnä maksametabolian kautta, joten altistus on todennäköisesti tavallista suurempi, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Yleistä:

Inhaloitavien kortikosteroidien käyttö ainoana hoitona on ensilinjan hoito useimmille potilaille. Flutiformia ei ole tarkoitettu lievän astman aloitushoitoon. Jos potilaan astma on vaikea, inhaloitavan kortikosteroidihoidon on oltava vakiintunutta ennen kuin potilaalle määrätään kiinteää yhdistelmävalmistetta.

Potilaille on kerrottava, että Flutiformia on käytettävä päivittäin, vaikka oireita ei olisikaan, jotta hoidosta saataisiin paras mahdollinen hyöty.

Flutiformia käyttävät potilaat eivät saa mistään syystä käyttää muita pitkävaikutteisia beeta₂-agonisteja. Jos annosten välillä ilmenee astmaoireita, niiden välittömään lievitykseen käytetään inhaloitavaa, lyhytvaikutteista beeta₂-agonistia.

Jos potilas käyttää entuudestaan keskisuuria tai suuria annoksia inhaloitavia kortikosteroideja ja taudin vaikeusaste edellyttää selvästi kahden valmisteen käyttöä ylläpitohoitona, suositeltava aloitusannos on kaksi inhalaatiota Flutiform-valmistetta (125 mikrog/5 mikrog/annos) kahdesti vuorokaudessa.

Flutiformin kanssa on suositeltavaa käyttää tilajatketta, jos potilaan on vaikeaa vapauttaa aerosolisuihkaus sisäänhengityksen aikana. Suositeltava tilajatke on AeroChamber Plus[®] Flow-Vu[®].

Potilaita tulee neuvoa inhalaattorin ja tilajatkeen asianmukaisessa käytössä ja laitteiden käsittelyssä. Käyttökäyttö tulee tarkistaa, jotta inhaloitava lääke kulkeutuisi keuhkoihin mahdollisimman hyvin.

Kun käyttöön otetaan tilajatke, annos on aina titrattava uudelleen pienimpään tehokkaaseen annokseen.

Antotapa

Inhalaatioon.

Jotta lääkkeen anto tapahtuu varmasti asianmukaisesti, lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen on näytettävä potilaalle, kuinka inhalaattoria käytetään oikein. MDI-inhalaattorin oikea käyttö on erittäin tärkeää, jotta hoito onnistuisi. Potilasta kehoitetaan lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä olevia käyttöohjeita ja kuvia.

Annostelijassa on sisäänrakennettu annoslaskin, joka näyttää jäljellä olevien suihkausten määrän. Annoslaskin on värikoodattu. Ensimmäinen se on vihreä, sitten se muuttuu keltaiseksi, kun jäljellä on alle 50 suihkausta, ja lopulta punaiseksi, kun jäljellä on alle 30 suihkausta. Annoslaskin laskee suihkaukset 10 suihkauksen välein, kun jäljellä on 120–60 suihkausta, ja viiden suihkauksen välein, kun jäljellä on 60–0 suihkausta. Potilasta kehoitetaan ottamaan yhteys lääkäriinsä uuden inhalaattorin saamiseksi, kun määrä lähestyy nollaa. Inhalaattoria ei saa käyttää, kun annoslaskimen lukema on ”0”.

Inhalaattorin valmistelu käyttökuntoon

Inhalaattori on valmisteltava käyttökuntoon ennen sen ensimmäistä käyttökertaa sekä siinä tapauksessa, että sitä ei ole käytetty yli kolmeen päivään tai se on ollut pakkasessa tai jääkaappilämpötilassa (ks. kohta 6.4). Valmistelu tapahtuu seuraavasti:

- Poista suukappaleen suojakansi ja ravista inhalaattoria hyvin.
- Pitele inhalaattoria niin, että se osoittaa pois päin kasvoistasi, ja laukaise se kerran (yksi suihkaus). Toista tämä 4 kertaa.
- Ravista inhalaattoria juuri ennen jokaista käyttökertaa.

Mikäli mahdollista, potilaan tulee seistä tai istua pystyasennossa annoksen inhaloimisen aikana.

Inhalaattorin käyttö vaihe vaiheelta:

1. Poista suukappaleen suojakansi ja tarkista, että suukappale on puhdas eikä siinä ole pölyä eikä likaa.

2. Ravista inhalaattoria juuri ennen suihkauksen laukaisemista, jotta inhalaattorin sisältö sekoittuu tasaisesti.
3. Hengitä ulos mahdollisimman hitaasti ja syvään.
4. Pitele säiliötä pystysuorassa, runko-osa ylöspäin, ja aseta huulet suukappaleen ympärille. Pitele inhalaattoria pystyasennossa siten, että toinen tai molemmat peukalot ovat suukappaleen alla ja etusormi (etusormet) inhalaattorin päällä. Älä pure suukappaletta.
5. Hengitä sisään hitaasti ja syvään suun kautta. Kun aloitat sisäänhengityksen, paina inhalaattorin yläosaa, jolloin inhalaattorista vapautuu yksi suihkaus. Hengitä edelleen sisään tasaisesti ja syvään (lapset mieluiten noin 2–3 sekuntia ja aikuiset 4–5 sekuntia).
6. Pidätä hengitystä ja ota inhalaattori pois suusta. Pidätä edelleen hengitystä niin pitkään kuin se on mukavasti mahdollista. Älä hengitä ulos inhalaattorin kautta.
7. Pidä inhalaattoria pystyasennossa toisen suihkauksen ajan ja toista sitten vaiheet 2–6.
8. Aseta suukappaleen suojakansi takaisin paikalleen käytön jälkeen.

TÄRKEÄÄ: Älä suorita vaiheita 2–6 liian nopeasti.

Potilaita voidaan kehottaa harjoittelemaan tekniikkaa peilin edessä. Jos inhalaattorista tai suupielistä tulee näkyvää sumua inhalaattorin käytön yhteydessä, samat vaiheet uusitaan vaiheesta 2 alkaen.

Heikkokätisten potilaiden voi olla helpompaa pidellä inhalaattoria molemmin käsin. Tällöin etusormet asetetaan inhalaattorin säiliön päälle ja molemmat peukalot inhalaattorin pohjan alle.

Inhaloinnin jälkeen potilaan tulee huuhdella suunsa, kurlata vedellä tai harjata hampaansa sekä sylkeä lääkejäämät pois suun hiivatulehduksen ja dysfonian riskin minimoimiseksi.

Puhdistus

Potilaita tulee kehottaa tutustumaan huolellisesti pakkausselosteessa oleviin puhdistusohjeisiin.

Inhalaattori tulee puhdistaa kerran viikossa.

- Poista suukappaleen suojakansi.
- Älä irrota säiliötä inhalaattorin muovirungosta.
- Pyyhi suukappaleen ja muovirungon sisä- ja ulkopuoli kuivalla kankaalla tai paperipyyhkeellä.
- Aseta suukappaleen suojakansi takaisin paikoilleen oikein päin.
- Älä laske metallisäiliötä veteen.

Jos potilas tarvitsee AeroChamber Plus® Flow-Vu® -tilajatkkeen, häntä on kehoitettava lukemaan valmistajan antamat ohjeet, jotta hän osaa käyttää tilajatketta asianmukaisesti sekä puhdistaa sen ja käsitellä sitä oikein.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Astman hoito toteutetaan yleensä porrastetusti, ja potilaan hoitovastetta seurataan kliinisesti sekä keuhkojen toimintakokeiden avulla.

Flutiformia ei pidä käyttää akuuttien astmaoireiden hoitoon, johon tarvitaan nopeasti vaikuttava, lyhytvaikutteinen bronkodilataattori. Potilaita tulee neuvoa pitämään akuutin astma-kohtauksen hoitoon käytettävä kohtauslääke aina saatavilla.

Flutiformin käyttöä rasisusastma-kohtausten ehkäisyyn ei ole tutkittu. Tällaiseen käyttöön on harkittava erillistä nopeavaikutteista bronkodilataattorivalmistetta.

Potilaita on muistutettava siitä, että Flutiform-ylläpitoannoksen käyttöä on jatkettava ohjeen mukaan, vaikka oireita ei olisikaan.

Flutiformin käyttöä ei pidä aloittaa pahenemisvaiheen aikana eikä siinä tapauksessa, että potilaan astman hoitotasapaino on huonontunut merkittävästi, ei myöskään astman akuutin pahenemisen yhteydessä.

Flutiform-hoidon aikana voi esiintyä vakavia astmaan liittyviä haittatapahtumia ja pahenemisvaiheita. Potilaita tulee kehottaa jatkamaan hoitoa, mutta hakeutumaan lääkärin hoitoon, mikäli astman oireita ei saada hallintaan tai oireet pahenevat Flutiformin aloituksen jälkeen.

Flutiformia ei tule käyttää ensilinjan hoitona astmaan.

Lääkärin tulee arvioida potilaan tila uudelleen mahdollisimman pian, mikäli lyhytvaikutteisia bronkodilataattoreita on käytettävä aiempaa enemmän astman oireiden lievittämiseksi, niiden teho heikkenee tai häviää tai astmaoireet jatkuvat. Syynä voi olla astman hoitotasapainon huononeminen, ja potilaan hoitoa voidaan joutua muuttamaan.

Astman hoitotasapainon nopea ja etenevä heikkeneminen voi olla henkeä uhkaavaa, ja lääkärin on arvioitava tilanne kiireellisesti. Kortikosteroidihoidon tehostamista tulisi harkita. Lääkärin tulee arvioida potilaan tila myös siinä tapauksessa, että käytettävä Flutiform-annostus ei paranna astman hoitotasapainoa tyydyttäväksi. Kortikosteroidihoidon tehostamista tulisi harkita.

Kun astman hoitotasapaino on hyvä, voidaan harkita Flutiform-annoksen asteittaista pienentämistä. Potilaan voinnin säännöllinen seuranta on tärkeää hoitoa vähennettäessä. Pienintä tehokasta Flutiform-annosta on käytettävä (ks. kohta 4.2).

Astmapotilaan Flutiform-hoitoa ei pidä lopettaa äkkinäisesti astman pahenemisvaaran vuoksi. Annosta tulee titrata pienemmäksi lääkärin valvonnassa.

Astman kliinisten oireiden paheneminen saattaa johtua akuutista bakteeriperäisestä hengitystieinfektiosta. Hoito voi vaatia asianmukaisia antibiootteja, inhaloitavan kortikosteroidihoidon tehostamista ja lyhyttä peroraalista kortikosteroidihoitojaksoa. Nopeasti vaikuttavaa inhaloitavaa bronkodilataattoria tulee käyttää kohtauslääkkeenä. Kuten muitakin kortikosteroideja sisältäviä inhaloitavia lääkkeitä käytettäessä, Flutiformin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on keuhkotuberkuloosi, latenti tuberkuloosi tai hengitysteiden sieni-, virus- tai muu infektio. Tällaiset infektiot on Flutiformia käytettäessä hoidettava aina asianmukaisesti.

Flutiformia tulee käyttää varoen, jos potilaalla on tyreotoksikoosi, feokromosytooma, diabetes, korjaamaton hypokalemia tai taipumus seerumin kaliumpitoisuuksien laskuun, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia, idiopaattinen subvalvulaarinen aorttastenoosi, vaikea hypertensio, aneurysma tai jokin muu vaikea sydän- tai verisuonitauti, esim. iskeeminen sydäntauti, sydämen rytmihäiriöitä tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

Suuret beeta₂-agonistiannokset saattavat johtaa vakavaan hypokalemiaan. Beeta₂-agonistien käyttö yhdessä hypokalemiaa aiheuttavien tai hypokaleemista vaikutusta voimistavien lääkkeiden, esim. ksantiinjohdosten, steroidien ja diureettien kanssa, voi korostaa beeta₂-agonistin mahdollista hypokaleemista vaikutusta. Erityistä varovaisuutta suositellaan, jos potilaalla on epästabili astma ja bronkodilatoivien kohtauslääkkeiden käyttö vaihtelee tai hänellä on vaikea akuutti astma, sillä hypoksia saattaa suurentaa kyseisen ilmiön riskiä. Erityinen varovaisuus on tarpeen myös muissa tiloissa, joissa hypokalemiaan liittyvien haittavaikutusten riski on suurentunut. Näissä tilanteissa on suositeltavaa seurata seerumin kaliumpitoisuuksia.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joiden QT_c-aika on pidentynyt. Formoteroli voi pidentää QT_c-aikaa.

Diabeetikkojen verensokeriseurannan tihentämistä on harkittava, kuten muitakin beeta₂-agonisteja käytettäessä.

Varovaisuutta tulee noudattaa Flutiform-hoitoon siirryttäessä, erityisesti, jos on mitään tahansa syytä epäillä, että aiempi systeeminen steroidihoito on heikentänyt lisämunaistoimintaa.

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksaalista bronkospasmia voi esiintyä. Tämä ilmenee hengityksen vinkumisen ja hengenahdistuksen äkillisenä lisääntymisenä lääkkeen inhaloinnin jälkeen. Paradoksaaliseen bronkospasmiin auttaa nopeasti vaikuttava inhaloitava bronkodilataattori, ja hoito on aloitettava välittömästi. Flutiformin käyttö tulee keskeyttää heti, potilaan tila on arvioitava uudelleen, ja tarvittaessa on siirryttävä muuhun käypään hoitoon.

Systeemisten ja paikallisten kortikosteroidien käytön yhteydessä on ilmoitettu näköhäiriöitä. Jos potilaalla ilmenee oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilaan ohjaamista silmätautien erikoislääkärille on harkittava, jotta mahdolliset syyt voidaan arvioida. Näitä voivat olla esimerkiksi kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia (CSCR), joita on ilmoitettu systeemisten ja paikallisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Kaikki inhaloitavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, varsinkin käytettäessä pitkään suuria annoksia. Näiden vaikutusten todennäköisyys on huomattavasti pienempi kuin käytettäessä oraalisia kortikosteroideja. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushing-tyyppiset piirteet, lisämunaistoiminnan lamaaneminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luuntiheyden aleneminen, kaihi, glaukooma ja harvemmin erilaiset psyykkiset tai käyttäytymisen muutokset (mm. psykomotorinen yliaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masennus tai aggressiivisuus [erityisesti lapsilla]). Tämän takia on tärkeää, että potilaan vointi arvioidaan säännöllisesti ja inhaloitavan kortikosteroidin annos pienennetään mahdollisimman pieneen annokseen, jolla astman hoitotasapaino saadaan pysymään hyvänä.

Inhaloitavien kortikosteroidien pitkäaikainen käyttö suurina annoksina voi johtaa lisämunaistoiminnan lamaanemiseen ja Addisonin taudin kriisiin. Tämän ilmiön riski voi olla erityisen suuri alle 16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, jotka käyttävät suuria flutikasonipropionaattiannoksia (tyypillisesti ≥ 1000 mikrog/vrk). Hyvin harvoissa tapauksissa lisämunaistoiminnan lamaanemista ja Addisonin taudin kriisiä on todettu myös vähintään 500 mikrogramman, mutta alle 1000 mikrogramman suuruisilla flutikasonipropionaattiannoksilla. Addisonin taudin kriisin voi laukaista esim. trauma, leikkaus, infektio tai nopea annostuksen vähentäminen. Ensioireet ovat tyypillisesti epämääräisiä, ja niitä voivat olla ruokahaluttomuus, vatsakipu, painon lasku, väsymys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, alentunut tajunnan taso, hypoglykemia ja kouristuskohtaukset. Systeemisen kortikosteroidihoidon tehostamista on harkittava stressitilanteissa ja elektiiivisten leikkausten yhteydessä.

Inhaloitavan flutikasonipropionaattihoitoon etujen pitäisi minimoida peroraalisen steroidihoidon tarve, mutta lisämunaistoiminnan reservien heikentymisen riski voi säilyä jonkin aikaa peroraalisen steroidihoidon lopettamisen jälkeen. Riski saattaa olla suurentunut myös potilailla, jotka ovat aiemmin tarvinneet päivystysluonteisesti suuriannoksista kortikosteroidihoitoa. Lisämunaistoiminnan heikkenemisen jäännösvaikutuksen mahdollisuus on pidettävä aina mielessä hätätilanteissa ja elektiiivisten, todennäköisesti stressiä aiheuttavien tilanteiden yhteydessä, ja tällöin on harkittava asianmukaista kortikosteroidihoitoa. Lisämunaistoiminnan heikkenemisen laajuus voi edellyttää erikoislääkärin konsultointia ennen elektiiivisiä toimenpiteitä. Jos lisämunaistoiminta saattaa olla heikentynyt, hypotalamus-aivolisäke-lisämunaiskuoriakselin (HPA-akselin) toimintaa tulee seurata säännöllisesti.

Systeemisten haittavaikutusten riski suurenee, jos flutikasonipropionaatti yhdistetään voimakkaisiin CYP3A4:n estäjiin (ks. kohta 4.5).

Potilaalle on kerrottava, että tämä inhaloitava kiinteä yhdistelmävalmiste on tarkoitettu ehkäiseväksi hoidoksi ja sitä on siis käytettävä säännöllisesti parhaan mahdollisen hyödyn saamiseksi, vaikka oireita ei olisikaan.

Tilajatkkeen käyttö saattaa tehostaa lääkkeen kulkeutumista keuhkoihin ja mahdollisesti lisätä lääkkeen systeemistä imeytymistä ja systeemisiä haittavaikutuksia.

Systeemiseen verenkiertoon kulkeutuvat flutikasoni- ja formoterolifraktiot eliminoituvat lähinnä maksametabolian kautta. Altistus voi siis suurentua, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Potilaille tulee kertoa, että Flutiform sisältää hyvin pieniä määriä etanolia (noin 1,00 mg/suihkaus). Tämä etanolimäärä on kuitenkin mitätön eikä aiheuta vaaraa potilaille.

Pediatriset potilaat

Jos lapsi käyttää pitkäaikaisesti inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa, on suositeltavaa seurata hänen pituuskasvuun säännöllisesti. Mikäli kasvu hidastuu, hoito tulee arvioida uudelleen ja pyrkiä pienentämään inhaloitavan kortikosteroidin annosta mahdollisuuksien mukaan pienimpään tehokkaaseen annokseen, jolla astman hoitotasapaino pysyy hyvänä. Lisäksi tulee harkita lähetettä lasten keuhkosairauksien erikoislääkärille.

Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia, joita on ilmoitettu Flutiformin yksittäisten ainesosien käytön yhteydessä, ovat esimerkiksi Cushingin oireyhtymä, oireet jotka muistuttavat Cushingin oireyhtymää, lisämunaisten suppressio sekä lasten ja nuorten kasvun hidastuminen. Lapsilla voi esiintyä myös ahdistusta, unihäiriöitä ja käytökseen liittyviä muutoksia, kuten ylivilkkautta ja ärtyneisyyttä (ks. kohta 4.8).

Flutiformin käytöstä alle 5-vuotiaille lapsille on vain vähän tietoa. Flutiformia EI suositella käytettäväksi alle 5-vuotiaille lapsille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Flutiformilla ei ole tehty virallisia yhteisvaikutustutkimuksia.

Flutiform sisältää natriumkromoglikaattia ei-farmakologisina pitoisuuksina. Potilaiden ei pidä lopettaa minkään kromoglikaattia sisältävän lääkkeen käyttöä.

Flutikasonipropionaatti, toinen Flutiformin vaikuttavista aineista, on CYP3A4:n substraatti. Samanaikaisen hoidon CYP3A:n estäjillä (esim. ritonaviiri, atatsanaviiri, klaritromysiini, indinaviiri, itakonatsoli, nelfinaviiri, sakinaviiri, ketokonatsoli, telitromysiini, kobisistaatti) odotetaan lisäävän systeemisten haittavaikutusten riskiä. Samanaikaista hoitoa on vältettävä, jollei hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, ja tällöin potilasta on tarkkailtava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

Kaliumia säästämättömien diureettien kuten loop- tai tiatsididiureettien käyttö voi aiheuttaa EKG:n muutoksia ja/tai hypokaleemiaa. Beeta-agonistit saattavat johtaa näiden vaikutusten akuuttiin pahenemiseen etenkin, jos beeta-agonistin suositusannos ylitetään. Näiden vaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta, mutta varovaisuutta on noudatettava annettaessa beeta-agonistia samanaikaisesti kaliumia säästämättömien diureettien kanssa. Ksantiinjohdokset ja glukokortikoidit voivat korostaa beeta-agonistien mahdollista hypokaleemista vaikutusta.

Myös levodopa, levotyroksiini, oksitosiini ja alkoholi voivat heikentää beeta₂-agonistien siedettävyyttä sydämen kannalta.

Samanaikainen hoito monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjillä tai samanlaisia ominaisuuksia omaavilla lääkeaineilla kuten furatsolidonilla ja prokarbatsiinilla voi provosoida hypertensiivisiä reaktioita.

Rytmihäiriöiden riski suurenee, jos potilas saa anestesian yhteydessä halogenoituja hiilivetyjä.

Muiden beeta-adrenergisten lääkkeiden samanaikaisella käytöllä voi olla mahdollinen additiivinen vaikutus.

Hypokaleemia saattaa lisätä rytmihäiriöiden riskiä potilailla, joita hoidetaan digitaalisglykosideilla.

Formoterolifumaraattia, kuten muitakin beeta₂-agonisteja, on annettava varovasti potilaille, jotka käyttävät trisyklisiä masennuslääkkeitä tai MAO:n estäjiä, sekä näiden lääkkeiden lopetusta seuraavien kahden viikon aikana. Sama koskee potilaita, joita hoidetaan muilla tunnetusti QT_c-aikaa pidentävillä lääkkeillä (mm. psykoosilääkkeet [myös fentiatsiinit], kinidiini, disopyramidi, prokaiiniamidi ja antihistamiinit). Tunnetusti QT_c-aikaa pidentävät lääkkeet voivat suurentaa kammioarytmioiden riskiä (ks. kohta 4.4).

Jos muita adrenergisiä lääkeaineita annetaan mitä tahansa antoreittiä käyttäen, tulee niitä käyttää varoen, koska formoterolin farmakologisesti odotettavissa olevat vaikutukset sympaattiseen hermostoon saattavat korostua.

Beetasalpaajat (beeta-adrenoreseptorien antagonistit) ja formoterolifumaraatti voivat estää toistensa vaikutuksia, kun niitä annetaan yhtä aikaa. Beetasalpaajat voivat myös aiheuttaa vaikean bronkospasmin astmapotilaille. Siksi astmapotilaita ei normaalisti pidä hoitaa beetasalpaajilla, ei myöskään glaukooman hoitoon käytettävillä beetasalpaajasilmätipoilla. Tietyissä tilanteissa, esim. sydäninfarktin jälkeisessä estohoidossa, beetasalpaajien käytölle astmapotilailla ei välttämättä kuitenkaan ole hyväksyttäviä vaihtoehtoja. Tällöin voidaan harkita sydänselektiivisiä beetasalpaajia, joiden käytössä on tosin noudatettava varovaisuutta.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin käytöstä raskaana oleville naisille joko erikseen tai yhdessä mutta erillisistä inhalaattoreista annettuna tai kiinteää Flutiform-yhdistelmävalmistetta käytettäessä. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Flutiformin käyttöä ei suositella raskauden aikana, ja käyttöä tulisi harkita vain, jos hoidon oletettava hyöty äidille ylittää sikiöön kohdistuvat mahdolliset riskit. Tällöin on käytettävä pienintä mahdollista annosta, jolla astman hoitotasapaino pysyy riittävän hyvänä.

Koska beeta-agonistit saattavat vaikuttaa kohdun supistustoimintaan, Flutiformin käyttö astman hoitoon synnytyksen aikana tulee rajoittaa niihin potilaisiin, joiden kohdalla hyödyt ylittävät hoidon riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö flutikasonipropionaatti tai formoterolifumaraatti ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Siksi on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Flutiform-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Flutiformin annon vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläintutkimuksissa ei kuitenkaan ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen, kun vaikuttavia aineita on annettu erikseen kliinisesti merkitsevinä annoksina (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Flutiform-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisen kehitystyön aikana Flutiform-hoidon yhteydessä esiintyneet haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa elinjärjestelmittäin. Haittavaikutusten yleisyysluokat ovat seuraavat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei

riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokka	Haittatapahtuma	Yleisyys
Infektiot	Suun kandidiaasi Suun sieninfektiot Sinuiitti	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Hyperglykemia	Harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Unihäiriöt (esim. unettomuus)	Melko harvinainen
	Poikkeavat unet Kiihtyneisyys	Harvinainen
	Psykomotorinen yliaktiivisuus, ahdistuneisuus, masentuneisuus, aggressiivisuus, käytösmuutokset (lähinnä lapsilla)	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky Vapina Heitehuimaus	Melko harvinainen
	Makuuainin muutokset	Harvinainen
Silmät	Näön hämärtyminen	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus	Harvinainen
Sydän	Sydämentykytys Kammolisälyönnit	Melko harvinainen
	Angina pectoris Takykardia	Harvinainen
Verisuonisto	Hypertensio	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina	Astman paheneminen Ääntöhäiriö (dysfonia) Kurkun ärsytys	Melko harvinainen
	Hengenahdistus Yskä	Harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuminen	Melko harvinainen
	Ripuli Dyspepsia	Harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Melko harvinainen
	Kutina	Harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasspasmit	Harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Ääreisosien turvotus Voimattomuus	Harvinainen

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksaalista bronkospasmia voi esiintyä. Tämä ilmenee hengityksen vinkumisen ja hengenahdistuksen äkillisenä lisääntymisenä lääkkeen inhaloinnin jälkeen. Paradoksaaliseen bronkospasmiin auttaa nopeasti vaikuttava inhaloitava bronkodilataattori, ja hoito on aloitettava välittömästi. Flutiformin käyttö tulee keskeyttää heti, potilaan tila on arvioitava uudelleen, ja tarvittaessa on siirryttävä muuhun käypään hoitoon.

Koska Flutiform sisältää sekä flutikasonipropionaattia että formoterolifumaraattia, voi esiintyä samankaltaisia haittavaikutuksia kuin näille lääkeaineille on raportoitu erikseen. Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin käytön yhteydessä, mutta niitä ei ole havaittu Flutiformin kliinisen kehitystyön aikana:

Flutikasonipropionaatti: Yliherkkyysoireet, mm. nokkosihottuma, kutina, angioedeema (lähinnä kasvojen, suun ja nielun alueella), anafylaktiset reaktiot. Inhaloitavien kortikosteroidien systeemisiä vaikutuksia saattaa esiintyä, etenkin, jos suuria annoksia käytetään pitkiä aikoja. Näitä voivat olla Cushingin oireyhtymä, Cushing-tyyppiset pürteet, lisämunaistoiminnan lamaantuminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luuntiheyden aleneminen, kaihi ja glaukooma, kontuusiot, ihon atrofia ja infektioherkkyys. Stressinsietokyky voi heikentyä. Kuvattujen systeemisten vaikutusten todennäköisyys on kuitenkin paljon pienempi inhaloitavia kuin peroraalisia kortikosteroideja käytettäessä. Inhaloitavien kortikosteroidien pitkäaikainen käyttö suurina annoksina voi johtaa lisämunaistoiminnan lamaantumiseen ja Addisonin taudin kriisiin. Systeemisen kortikosteroidihoidon tehostamista on harkittava stressitilanteiden yhteydessä (trauma, leikkaus, infektio).

Formoterolifumaraatti: Yliherkkyysoireet (mm. hypotensio, nokkosihottuma, angioedeema, kutina, eksanteema), QT_c-ajan pidentyminen, hypokalemia, pahoinvointi, lihaskipu, veren laktaattipitoisuuksien suureneminen. Beeta₂-agonistien kuten formoterolin käyttö voi suurentaa insuliinin, vapaiden rasvahappojen, glyserolin ja ketoaineiden pitoisuuksia veressä.

Yliherkkyysoireitä on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka ovat käyttäneet inhaloitavaa natriumkromoglikaattia vaikuttavana aineena. Flutiform sisältää vain pienen määrän natriumkromoglikaattia apuaineena. Ei kuitenkaan tiedetä, ovatko yliherkkyysoireet annoksesta riippuvaisia.

Jos Flutiform-hoito aiheuttaa yliherkkyysoireiden, mikä on epätodennäköistä, hoito tulee aloittaa yliherkkyysoireiden normaalin hoidon mukaisesti. Tähän voi kuulua antihistamiinien käyttö ja muu tarvittava hoito. Flutiform-hoito on mahdollisesti keskeytettävä heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu käypä astman hoito.

Dysfoniaan ja suun hiivatulehdukseen voi auttaa suun kurlaus tai huuhtelu tai hampaiden harjaus valmisteen käytön jälkeen. Oireinen hiivatulehdus voidaan hoitaa paikallisella sienilääkkeellä samalla kun Flutiform-hoitoa jatketaan.

Pediatriset potilaat

Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia, joita on ilmoitettu Flutiformin yksittäisten ainesosien käytön yhteydessä, ovat esimerkiksi Cushingin oireyhtymä, oireet jotka muistuttavat Cushingin oireyhtymää, lisämunaisten suppressio sekä lasten ja nuorten kasvun hidastuminen. Lapsilla voi esiintyä myös ahdistusta, unihäiriöitä ja käytökseen liittyviä muutoksia, kuten ylivilkkautta ja ärtyneisyyttä. Flutiformilla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että valmisteen turvallisuus- ja siedettävyysoireet ovat samankaltaiset kuin flutikasonimonoterapian 5–12-vuotiailla lapsilla ja flutikasonin/salmeterolin 4–12-vuotiailla lapsilla. 24-viikkoinen pitkäaikaishoito 208 lapsella ei antanut viitteitä kasvun hidastumisesta tai lisämunaisten suppressiosta. Toinen farmakodynaaminen tutkimus, johon osallistui 5–12-vuotiaita lapsia, osoitti Flutiform-hoidon jälkeen samankaltaista säärtä kasvun hidastumista polvesta kantapäähän mitattuna kuin kaksi viikkoa kestänyt flutikasonimonoterapia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista.

Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Flutiformin yliannostuksesta ei ole saatavilla kliinistä tutkimustietoa. Tiedot kummankin erikseen käytetyn lääkeaineen yliannostuksista ovat seuraavat:

Formoterolifumaraatti:

Formoterolin yliannostus johtaa todennäköisesti beeta₂-agonistien tyypillisten vaikutusten korostumiseen, jolloin voi esiintyä seuraavia haittatapahtumia: rintakipu, hypertensio tai hypotensio, sydämentykytys, takykardia, rytmihäiriöt, pidentynyt QT_c-aika, päänsärky, vapina, hermostuneisuus, lihaskouristukset, kuiva suu, unettomuus, väsymys, huonovointisuus, kouristuskohtaukset, metabolinen asidoosi, hypokalemia, hyperglykemia, pahoinvointi ja oksentelu.

Formoterolin yliannostuksen hoitona on lääkityksen lopettaminen ja asianmukaisen oireenmukaisen ja/tai elintoimintoja tukevan hoidon aloitus. Sydänselektiivisten beetasalpaajien varovaista käyttöä voidaan harkita, mutta tällöin on pidettävä mielessä, että kyseinen lääkitys voi aiheuttaa bronkospasmin. Näytön perusteella ei pystytä arvioimaan, onko dialyysistä hyötyä formoterolin yliannostustapauksissa. Sydämen toiminnan seuranta suositellaan.

Jos Flutiform-hoito on lopetettava lääkkeen beeta-agonistikomponentin yliannostuksen takia, on harkittava tarkoituksenmukaisen korvaavan steroidihoidon järjestämistä. Seerumin kaliumpitoisuuksia tulee seurata, sillä hypokalemiaa voi esiintyä. Kaliumin korvaamista tulee harkita.

Flutikasonipropionaatti:

Flutikasonipropionaatin akuutti yliannostus ei yleensä aiheuta kliinistä ongelmaa. Kun lääkettä on inhaloitu suuria määriä lyhyessä ajassa, ainoa haittavaikutus on ollut hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuoriakselin (HPA-akselin) toiminnan lamaantuminen. HPA-akselin toiminta palautuu yleensä ennalleen muutamassa päivässä, mikä voidaan varmistaa plasman kortisolipitoisuuden mittauksilla. Inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa tulee jatkaa astman hoidon suositusannoksella.

Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu Addisonin taudin kriisiä. Riski voi olla erityisen suuri alle 16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, jotka käyttävät suuria flutikasonipropionaattiansiä (tyypillisesti ≥ 1000 mikrog/vrk). Ensioireet voivat olla epämääräisiä (ruokahaluttomuus, vatsakipu, painon lasku, väsymys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio). Addisonin taudin kriisin tyypillisiä oireita ovat alentunut tajunnan taso, hypoglykemia ja/tai kouristuskohtaukset.

Erittäin suurten annosten pitkäaikaisen käytön seurauksena voi esiintyä lisämunuaiskuoren jonkinasteista atrofiaa ja HPA-akselin lamaantumista. Lisämunuaisreservien seuranta saattaa olla tarpeen. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushing-tyyppiset piirteet, lisämunuaistoiminnan lamaantuminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luuntiheyden aleneminen, kaihi ja glaukooma (ks. kohta 4.4).

Pitkäaikaisen yliannostuksen hoidossa voidaan stressitilanteissa tarvita peroraalisia tai systeemisiä kortikosteroideja. Jos potilaan katsotaan saaneen pitkäaikaisen yliannostuksen, häntä tulee aina hoitaa steroidiriippuvaisena, ja asianmukainen systeeminen kortikosteroidin ylläpitoannos on tarpeen. Kun potilaan tila vakautuu, inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa jatketaan oireiden hallintaan käytettävillä suositusannoksilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, adrenergiset lääkeaineet yhdistelmävalmisteina kortikosteroidien tai muiden lääkeaineiden kanssa.

ATC-koodi: R03AK11

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Flutiform sisältää sekä flutikasonipropionaattia että formoterolifumaraattia. Molempien lääkeaineiden vaikutusmekanismit kuvataan alla erikseen. Flutikasonipropionaatti ja formoterolifumaraatti edustavat kahta eri lääkeryhmää: toinen on synteettinen kortikosteroidi ja toinen taas selektiivinen, pitkävaikutteinen beeta₂-agonisti. Lääkkeet vähentävät additiivisesti astman pahenemisvaiheita, kuten muutkin inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin yhdistelmät.

Flutikasonipropionaatti

Flutikasonipropionaatti on synteettinen, trifluorattu glukokortikoidi, jolla on voimakas anti-inflammatorinen vaikutus keuhkoissa, kun se inhaloidaan. Flutikasonipropionaatti vähentää astman oireita ja pahenemisvaiheita, mutta aiheuttaa vähemmän haittavaikutuksia kuin systeemisesti käytetyt kortikosteroidit.

Formoterolifumaraatti

Formoterolifumaraatti on pitkävaikutteinen selektiivinen beeta₂-agonisti. Inhaloidulla formoterolifumaraatilla on keuhkoissa paikallinen bronkodilatoiva vaikutus. Bronkodilatoiva vaikutus alkaa nopeasti, 1–3 minuutissa, ja kestää vähintään 12 tuntia kerta-annoksen jälkeen.

Flutiform

Aikuisille ja nuorille tehdyissä 12 viikon mittaisissa kliinisissä tutkimuksissa formoterolin lisääminen flutikasonipropionaattiin lievitti astman oireita, paransi keuhkotoimintaa ja vähensi pahenemisvaiheita. Flutiformin terapeuttinen vaikutus oli parempi kuin pelkän flutikasonipropionaatin. Flutiformin ja flutikasonipropionaatin käytöstä ei ole pitkän aikavälin vertailutietoja.

8 viikon mittaisessa kliinisessä tutkimuksessa todettiin, että Flutiform vaikutti keuhkotoimintaan vähintään yhtä tehokkaasti kuin kahdella eri inhalaattorilla otettavien flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin yhdistelmä. Flutiformin ja flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin yhdistelmän käytöstä ei ole pitkän aikavälin vertailutietoja. Merkkejä Flutiformin terapeuttisen vaikutuksen vähenemisestä ei havaittu korkeintaan 12 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa, joihin osallistui aikuisia ja nuoria potilaita.

Flutiformilla havaittiin selvää annosvastetendenssiä oirepäätetapahtumien suhteen. Flutiform-annoksen suurentamisella saavutettiin todennäköisimmin lisähyötyä, jos potilaalla oli vaikeampi astma.

Pediatriset potilaat

12 viikkoa kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa 512 iältään 5–11-vuotiasta lasta satunnaistettiin saamaan Flutiformia (2 inhalaatiota à 50/5 mikrog kahdesti vuorokaudessa), flutikasonia/salmeterolia tai flutikasonimonoterapiaa. Flutiform (2 inhalaatiota à 50/5 mikrog kahdesti vuorokaudessa) oli tehokkaampi kuin flutikasonimonoterapia ja yhtä tehokas kuin flutikasoni/salmeteroli, kun verrattiin ennen antoa mitatun FEV1-arvon ja annoksen ottamisen jälkeen mitatun FEV1-arvon muutosta lähtötasolta viikolle 12 ja neljän tunnin jälkeen mitattua FEV1:n AUC-arvoa viikolla 12. Flutiform (2 inhalaatiota à 50/5 mikrog kahdesti vuorokaudessa) ei ollut 12 viikon hoidon aikana ennen antoa mitatun FEV1-arvon muutoksen osalta tehokkaampi kuin flutikasonimonoterapia, mutta se oli tämän päätetapahtuman osalta yhtä tehokas kuin flutikasoni/salmeteroli.

Lapsilla toteutettiin toinen 12-viikkoinen tutkimus, johon kuului 6 kuukautta kestänyt jatkovaihe. Tutkimukseen osallistui 210 iältään 4–12-vuotiasta lasta, joita hoidettiin joko Flutiformin

ylläpitoannoksella (2 inhalaatiota à 50/5 mikrog kahdesti vuorokaudessa) tai flutikasonilla/salmeterolilla. Flutiform (2 inhalaatiota à 50/5 mikrog kahdesti vuorokaudessa) oli teholtaan vertailukelpoinen (non-inferior) flutikasoni/salmeterolin kanssa. 205 potilasta toteutti 6 kuukauden jatkovaiheen loppuun. Jatkovaiheen aikana potilaat saivat Flutiform-valmistetta (2 inhalaatiota à 50/5 mikrog kahdesti vuorokaudessa). Flutiform oli turvallinen ja hyvin siedetty.

5.2 Farmakokineetiikka

Flutikasonipropionaatti:

Imeytyminen

Inhaloidun flutikasonipropionaatin systeeminen imeytyminen tapahtuu lähinnä keuhkoista, ja sen on todettu olevan lineaarisessa suhteessa annokseen 500–2000 mikrogramman annosalueella. Imeytyminen on aluksi nopeaa ja sitten hitaampaa.

Julkaistut tutkimukset, joissa leimattua ja leimaamatonta lääkettä on otettu suun kautta, ovat osoittaneet, että flutikasonipropionaatin absoluuttinen oraalinen systeeminen hyötyosuus on hyvin pieni (< 1 %), sillä lääke imeytyy epätäydellisesti ruoansulatuskanavasta ja sen ensikierron metabolia on voimakas.

Jakautuminen

Laskimoon annettu flutikasonipropionaatti jakautuu laajalti elimistöön. Flutikasonipropionaatin ensimmäinen jakautumisvaihe on nopea, sillä lääke on hyvin rasvaliukoinen ja sitoutuu tehokkaasti kudoksiin. Jakautumistilavuus on keskimäärin 4,2 l/kg. Flutikasonipropionaatti sitoutuu keskimäärin 91-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin. Flutikasonipropionaatti sitoutuu heikosti ja reversiibelisti punasoluihin, eikä se sitoudu merkittävästi ihmisen transkortiiniin.

Biotransformaatio

Flutikasonipropionaatin kokonaispuhdistuma on suuri (keskimäärin 1 093 ml/min), ja munuaispuhdistuman osuus on alle 0,02 % kokonaispuhdistumasta. Erittäin nopea puhdistuma viittaa tehokkaaseen puhdistumaan maksan kautta. Ainoa ihmisen verenkierrossa havaittu metaboliitti on flutikasonipropionaatin 17β-karboksyylihappojohdannainen, joka muodostuu CYP3A4-välitteisesti. Tällä metaboliitilla on kanta-ainetta heikompi affiniteetti (noin 1/2 000) ihmisen keuhkojen sytosolin glukokortikoidireseptoreihin *in vitro*. Ihmisen hepatoomasoluviljelmissä on havaittu muita metaboliitteja *in vitro*, mutta niitä ei ole havaittu ihmisestä.

Eliminaatio

87–100 % peroraalisesta annoksesta erittyy ulosteeseen, korkeintaan 75 % kanta-aineena. Lääkkeellä on myös merkittävä inaktiivinen metaboliitti.

Laskimoon annetun flutikasonipropionaatin kinetiikka on moniekspontiaalinen, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 7,8 tuntia. Alle 5 % radioaktiivisesti leimatusta annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan, ja loppuosa erittyy ulosteeseen kanta-aineena tai metaboliitteina.

Formoterolifumaraatti:

Tiedot formoterolin farmakokinetiikasta plasmassa saatiin terveistä tutkimushenkilöistä, jotka inhaloivat suositusannokset ylittäviä lääkeannoksia, ja keuhkohtaumatautia sairastavista potilaista, jotka inhaloivat lääkettä hoitoannoksina.

Imeytyminen

Kun terveet tutkimushenkilöt inhaloivat 120 mikrog kerta-annoksen formoterolifumaraattia, formoteroli imeytyi nopeasti plasmaan. Huippupitoisuus, 91,6 pg/ml, saavutettiin 5 minuutin kuluessa inhaloinnista. Keuhkohtaumatautipotilailla, jotka käyttivät formoterolifumaraattia annoksella 12 mikrog tai 24 mikrog kahdesti vuorokaudessa 12 viikon ajan, plasman formoterolipitoisuudet vaihtelivat välillä 4,0–8,9 pg/ml ja vastaavasti välillä 8,0–17,3 pg/ml 10 minuuttia, 2 tuntia ja 6 tuntia inhaloinnin jälkeen.

Tutkimukset formoterolin ja/tai sen (R,R)- ja (S,S)-enantiomeerien kumulatiivisesta erityksestä virtsaan kuiva-aineen (12–96 mikrog) tai aerosolilääkemuotojen (12–96 mikrog) inhaloinnin jälkeen osoittivat, että imeytyminen suureni lineaarisessa suhteessa annokseen.

Kun formoterolijauhetta annettiin 12 viikon ajan annoksella 12 mikrog tai 24 mikrog kahdesti vuorokaudessa, muuttumattoman formoterolin eritysvirtsaan lisääntyi 63–73 % aikuisilla astmapotilailla, 19–38 % aikuisilla keuhkohtaumatautipotilailla ja 18–84 % lapsilla. Tämä viittaa siihen, että toistuvasti annettu formoteroli kumuloituu kohtuullisessa ja itsestään rajoittuvassa määrin plasmassa.

Jakautuminen

Formoterolin sitoutuminen plasman proteiineihin on 61–64 % (34 % sitoutuu lähinnä albumiiniin).

Hoitoannoksilla saavutettavilla pitoisuuksilla ei tapahdu sitoutumiskohtien kyllästymistä. Plasman proteiineihin sitoutumista tutkittaessa käytetyt formoteroliannokset olivat suurempia kuin plasmassa saavutettavat pitoisuudet 120 mikrogramman kerta-annoksen inhaloinnin jälkeen.

Biotransformaatio

Formoteroli eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. Tärkein biotransformaatioreitti on suora glukuronidaatio. Toinen reitti on O-demetylaatio, jonka jälkeen tapahtuu glukuronidaatio. Vähäisempiä metaboliareittejä ovat formoterolin sulfaattikonjugaatio ja deformylaatio, jota seuraa sulfaattikonjugaatio. Useat isoentsyymit katalysoivat formoterolin glukuronidaatiota (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 ja 2B15) ja O-demetylaatiota (CYP2D6, 2C19, 2C9 ja 2A6), joten metabolisten lääkeaineyhteisvaikutusten riski on pieni. Terapeuttisesti relevantit formoterolipitoisuudet eivät estäneet CYP450-entsyymitoimintaa. Formoterolin kinetiikka on samanlainen kerta-annoksen jälkeen kuin toistuvan annon jälkeenkin, mikä viittaa siihen, että metabolian autoinduktiota tai estymistä ei tapahdu.

Eliminaatio

Formoterolifumaraatilla (12 mikrog tai 24 mikrog kahdesti vuorokaudessa 12 viikon ajan) hoidetuilla astmapotilailla noin 10 % ja keuhkohtaumatautipotilailla noin 7 % annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana formoterolina. Astmaa sairastavilla lapsilla noin 6 % annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana formoterolina, kun formoterolia oli annettu toistuvasti 12 mikrog ja 24 mikrog annoksina. 40 % virtsaan erittyneestä muuttumattomasta formoterolistä oli (R,R)-enantiomeeria ja 60 % (S,S)-enantiomeeria, kun valmistetta annettiin 12–120 mikrog kerta-annoksina terveille sekä kerta-annoksina ja toistuvina annoksina astmapotilaille.

Peroraalisen ³H-formoterolikerta-annoksen jälkeen 59–62 % annoksesta erittyi virtsaan ja 32–34 % ulosteeseen. Formoterolin munuaispuhdistuma on 150 ml/min.

Inhaloidun formoterolin kinetiikka plasmassa ja tiedot sen erittymisnopeudesta virtsaan terveiden tutkimushenkilöiden elimistössä viittaavat kaksivaiheiseen eliminaatioon, jossa (R, R)-enantiomeerien terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 13,9 tuntia ja (S, S)-enantiomeerien 12,3 tuntia. Huippueritys tapahtuu nopeasti, 1,5 tunnin kuluessa.

Noin 6,4–8 % annoksesta erittyi muuttumattomana formoterolina virtsaan. (R, R)-enantiomeerien osuus virtsaan erittyvästä määrästä oli 40 % ja (S, S)-enantiomeerien osuus taas 60 %.

Flutiform (flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin yhdistelmävalmiste)

Useissa tutkimuksissa on arvioitu Flutiformin sisältämien flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin farmakokinetiikkaa ja verrattu sitä vaikuttavien aineiden farmakokinetiikkaan, kun vaikuttavia aineita käytetään erillisinä valmisteina joko yhdessä tai erikseen.

Farmakokinetiikan tutkimusten sisällä ja välillä on suurta vaihtelua. Yleisesti ottaen flutikasonin ja formoterolin systeeminen altistus on tendenssinomaisesti pienempi käytettäessä tätä flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin kiinteää yhdistelmävalmistetta kuin siinä tapauksessa, että lääkkeet annetaan erillisinä valmisteina yhtä aikaa.

Flutiformin farmakokineettistä yhdenveroisuutta sen erillisinä valmisteina käytettävien vaikuttavien aineiden kanssa ei ole osoitettu. Flutiformin ja flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin yhdistelmän käytöstä ei ole pitkän aikavälin vertailutietoja (ks. kohta 5.1).

Imeytyminen

Flutiform – flutikasonipropionaatti

Kun terveet tutkimushenkilöt inhaloivat 250 mikrog kerta-annoksen flutikasonipropionaattia ottamalla kaksi suihkausta Flutiform-valmistetta (125 mikrog/5 mikrog), flutikasonipropionaatti imeytyi nopeasti plasmassa. Flutikasonin huippupitoisuus plasmassa, keskimäärin 32,8 pg/ml, saavutettiin 45 minuutin kuluessa inhalaatiosta. Flutikasonipropionaatin kerta-annoksia Flutiform-valmisteena ottaneilla astmapotilailla lääkkeen huippupitoisuudet plasmassa olivat keskimäärin 15,4 pg/ml 20–30 minuutin kuluttua 100 mikrog/10 mikrog annoksesta (2 suihkausta Flutiform-valmisteen vahvuutta 50 mikrog/5 mikrog) ja 27,4 pg/ml 20–30 minuutin kuluttua 250 mikrog/10 mikrog annoksesta (2 suihkausta Flutiform-valmisteen vahvuutta 125 mikrog/5 mikrog).

Terveille tehdyissä moniannostutkimuksissa flutikasonin huippupitoisuudet plasmassa olivat keskimäärin 21,4 pg/ml (Flutiform 100 mikrog /10 mikrog), 25,9–34,2 pg/ml (Flutiform 250 mikrog/10 mikrog) ja 178 pg/ml (500 mikrog /20 mikrog). 100 mikrog /10 mikrog ja 250 mikrog /10 mikrog annosten tiedot perustuvat laitteen käyttöön ilman tilajatketta, kun taas annoksen 500 mikrog/20 mikrog tiedot perustuvat laitteen käyttöön tilajatkkeen kanssa. AeroChamber Plus -tilajatkkeen käyttö suurentaa flutikasonin keskimääräistä systeemistä hyötyosuutta (joka vastaa keuhkoista imeytyvää määrää) 35 %:lla terveillä verrattuna Flutiformin käyttöön pelkällä MDI-inhalaattorilla.

Flutiform – formoterolifumaraatti

Kun terveet inhaloivat 20 mikrog kerta-annoksen formoterolifumaraattia ottamalla kaksi suihkausta Flutiform-valmistetta (250 mikrog/10 mikrog), formoterolin keskimääräisen huippupitoisuus plasmassa oli 9,92 pg/ml ja se saavutettiin 6 minuutin kuluessa inhalaatiosta. Toistuvan annon jälkeen 20 mikrog formoterolifumaraattiannos kahdesta suihkauksesta Flutiform-valmistetta (250 mikrog /10 mikrog) tuotti keskimäärin 34,4 pg/ml huippupitoisuuden formoterolia plasmassa.

AeroChamber Plus -tilajatkkeen käyttö pienentää formoterolin keskimääräistä systeemistä hyötyosuutta 25 %:lla terveillä verrattuna Flutiformin käyttöön pelkällä MDI-inhalaattorilla. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että imeytyminen ruoansulatuskanavasta vähenee tilanjatketta käytettäessä, vaikka samalla keuhkoissa tapahtuva imeytyminen oletettavasti tehostuu.

Jakautuminen

Flutiformista saatavan flutikasonipropionaatin tai formoterolifumaraatin sitoutumisesta plasman proteiineihin ei ole spesifisiä tietoja.

Biotransformaatio

Flutiformista inhaloitavan flutikasonipropionaatin tai formoterolifumaraatin metaboliasta ei ole spesifisiä tietoja.

Eliminaatio

Flutikasonipropionaatti

Kun henkilö inhaloivat kaksi suihkausta Flutiform-valmistetta (250 mikrog /10 mikrog), flutikasonipropionaatin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 14,2 h.

Formoterolifumaraatti

Kun henkilö inhaloivat kaksi suihkausta Flutiform-valmistetta (250 mikrog/10 mikrog), formoterolifumaraatin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6,5 h. Alle 2 % Flutiformista saadusta formoterolifumaraattikerta-annoksesta erittyy virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yhdessä tai erikseen annetulla formoterolifumaraatilla ja flutikasonipropionaatilla suoritetuissa eläintutkimuksissa havaittu toksisuus koostui lähinnä farmakologisen vaikutuksen korostumiseen liittyvistä vaikutuksista. Formoterolin antoon liittyviä sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvia vaikutuksia ovat verekkyyden lisääntyminen, takykardia, rytmihäiriöt ja sydänlihaskasvut. Yhdistelmää annettaessa ei havaittu toksisuuden lisääntymistä eikä odottamattomia löydöksiä.

Rotilla ja kaneilla Flutiformilla suoritetut lisääntymistutkimukset vahvistivat näiden kahden erillisen lääkeaineen tunnetut alkio-/sikiö vaikutukset, joita ovat mm. sikiön kasvun hidastuminen, epätäydellinen luutumisen, alkiokuolleisuus, suolakihalkiot, turvotus ja luustomuutokset. Näitä vaikutuksia havaittiin altistuksilla, jotka olivat pienempiä kuin kliinisillä suositelluilla maksimiannoksilla todennäköisesti saavutettava altistus. Urosrottien hedelmällisyyden todettiin heikentyneen hieman, kun systeeminen formoterolialtistus oli erittäin suuri.

Formoterolifumaraattia tai flutikasonipropionaattia ei todettu geenitoksisiksi normaaleissa *in vitro*- ja *in vivo* -kokeissa, kun niitä testattiin erikseen. Yhdistelmällä ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Flutikasonipropionaatin ei ole havaittu olevan karsinogeeninen. Hyvänlaatuisten sukuelinkasvainten ilmaantuvuuden todettiin suurenevan hieman naarashiirillä ja -rotilla formoterolin annon jälkeen. Tätä ilmiötä pidetään luokkavaikutuksena, jota esiintyy jyrksillä pitkäaikaisen, suuriannoksen beeta₂-agonistialtistuksen jälkeen. Se ei viittaa mahdolliseen karsinogeenisuusvaaraan ihmiselle.

Toistuvan HFA 227 -altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkromoglikaatti
Vedetön etanoli
Apafluraani HFA 227

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto-aika

2 vuotta
Foliopussin avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä. Jos inhalaattori altistuu pakkaselle, potilasta on neuvottava antamaan inhalaattorin lämmitä huoneenlämmössä 30 minuutin ajan ja valmistelemaan se sitten uudelleen käyttöön (ks. kohta 4.2).

Säiliö sisältää paineistettua nestettä. Ei saa altistaa yli 50 °C lämpötilalle. Säiliötä ei saa puhkaista, rikkoa eikä polttaa, vaikka se vaikuttaisi tyhjältä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoori (pakkauskoori)

120 annosta/inhalaattori

Valkoisessa annostelijassa on harmaa sisäänrakennettu annoslaskin ja vaaleanharmaa suokappaleen suojakansi. Suspensio on alumiinisessa painesäiliössä, johon on liitetty puristamalla standardi annosventtiili. Säiliö on pakattu annostelijaan, jossa on suokappaleen suojakansi (molemmat polypropeenia) ja sisäänrakennettu annoslaskin, joka osoittaa jäljellä olevien annosten määrän. Yhdestä inhalaattorista saadaan 120 annosta (suihkausta). Valmiiksi koottu MDI-inhalaattori on pakattu alumiinifoliolaminaattipussiin ja se vuorostaan pahvikoteloon.

Pakkauskoost:

1 inhalaattori (120 annosta)

Monipakkaus, jossa 3 x 1 inhalaattori (120 annosta)

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Yksityiskohtaiset ohjeet valmisteen käytöstä, ks. kohta 4.2.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mundipharma Oy
Rajatorpantie 41 B
01640 Vantaa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

50 mikrog/5 mikrog/annos: 28588

125 mikrog/5 mikrog/annos: 28589

250 mikrog/10 mikrog/annos: 28590

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.11.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.12.2018