

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flutiform K-haler 50 mikrog/5 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio.
Flutiform K-haler 125 mikrog/5 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.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, suspensio

Säiliö sisältää valkoista tai luonnonvalkoista, nestemäistä suspensiota. Säiliö on suljettu sisään hengityksestä käynnistyvään vaaleanharmaaseen annostelijaan, jossa on sisäänrakennettu annoslaskin ja oranssi suokappaleen suojakansi.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Flutiform K-haler 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 K-haler on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilaita on opetettava käyttämään inhalaattoria, ja lääkärin tulee arvioida heidän astmansa säännöllisesti niin, että potilaan käyttämä Flutiform K-haler-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 K-haler-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.

Flutiform K-halerin käytöstä keuhkohtaumatautia (COPD) sairastavien potilaiden hoidossa ei ole tietoa. Flutiform K-haleria ei pidä käyttää keuhkohtaumatautia sairastaville potilaille.

Potilaille tulee valita Flutiform K-haler-vahvuus, jonka sisältämä flutikasonipropionaattiannos on heidän tautinsa vaikeusasteen kannalta asianmukainen. Huom.: Flutiform K-haler 50 mikrog/5 mikrog/annos ei sovi aikuisille ja nuorille, joilla on vaikea astma. Lääkettä määräävän 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 K-haler on pakattu MDI-tyyppiseen paineistettuun hengityksestä käynnistyvään (hengityksestä laukaistava) inhalaattoriin, jossa on myös sisäänrakennettu annoslaskin. Yhdestä inhalaattorista saadaan vähintään 120 suihkausta (60 antokertaa).

Suositusannostus aikuisille sekä yli 12-vuotiaille nuorille:

Flutiform K-haler 50 mikrog/5 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio: kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa, yleensä aamulla ja illalla.

Mikäli potilaan astman hoitotasapaino on edelleen huono, inhaloitavan kortikosteroidin kokonaisvuorokausiannosta voidaan suurentaa ottamalla käyttöön tämän yhdistelmävalmisteen suurempi vahvuus eli Flutiform K-haler 125 mikrog/5 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio, jota otetaan kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa.

Vain aikuisille:

Jos astman hoitotasapaino on edelleen huono, tämän kiinteäannoksisen yhdistelmän kokonaisvuorokausiannosta voidaan suurentaa edelleen vaihtamalla hengityksestä käynnistyvä Flutiform K-haler 125 mikrog/5 mikrog/annos, suurempaan vahvuuteen eli painalluksesta käynnistyvään Flutiform 250 mikrog/10 mikrog/annos -valmisteseen, jota otetaan kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa.

Alle 12-vuotiaat lapset:

Valmisteen käytöstä alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa on kokemusta vain painalluksesta käynnistyvästä inhalaattorista eikä tästä hengityksestä käynnistyvästä inhalaattorista (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.3). **Flutiform K-haler-valmisteen (inhalaatiosumute, suspensio) mitään vahvuutta ei suositella käytettäväksi alle 12-vuotiaille lapsille. Flutiform K-haleria ei pidä käyttää tämän ikäryhmän hoitoon.**

Erityisryhmät:

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäiltä potilaita hoidettaessa.

Flutiform K-halerin käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoitoon ei ole tietoja (ks. kohta 5.2). Lääkärin 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. Flutiform K-haleria ei ole tarkoitettu lievän astman aloitushoitoon. Jos potilaan astma on vaikea, inhaloitavan kortikosteroidihoiton on oltava vakiintunutta ennen kuin potilaalle määrätään kiinteää yhdistelmävalmistetta.

Potilaille on kerrottava, että Flutiform K-haleria on käytettävä päivittäin, vaikka oireita ei olisikaan, jotta hoidosta saataisiin paras mahdollinen hyöty.

Flutiform K-haleria 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 K-haler-valmistetta (125 mikrog/5 mikrog/annos) kahdesti vuorokaudessa.

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

Antotapa

Inhalaatioon.

Jotta lääkkeen anto tapahtuu varmasti asianmukaisesti, lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen on näytettävä potilaalle, kuinka inhalaattoria käytetään oikein. 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 annosten määrän. Annoslaskin on värikoodattu. Se alkaa muuttua punaiseksi, kun jäljellä on alle 28 suihkausta. Silloin potilasta kehoitetaan ottamaan yhteys lääkäriinsä uuden inhalaattorin saamiseksi, kun määrä lähestyy nollaa. Inhalaattoria ei pidä käyttää, kun annoslaskimen lukema on ”0” tai se on muuttunut täysin punaiseksi.

Inhalaattorin valmistelu käyttökuntoon

Inhalaattori on valmisteltava käyttökuntoon ennen sen ensimmäistä käyttökertaa sekä siinä tapauksessa, että sitä ei ole käytetty yli kolmeen päivään. Valmistelu tapahtuu seuraavasti:

- Ravista inhalaattoria hyvin ennen jokaisen annoksen ottamista.
- Pitele inhalaattoria niin, että se osoittaa pois päin kasvoistasi, ja laukaise se kerran avaamalla suukappaleen suojakansi mahdollisimman auki ja sulkemalla se uudelleen. Kun suukappale on suljettu, inhalaattorista vapautuu yksi annos (suihkaus). Toista tämä 4 kertaa.

Jos inhalaattori putoaa, se on ollut pakkasessa (ks. kohta 6.4) tai suukappaleen suojakansi on jätetty auki enemmän kuin 10 minuutin ajaksi, inhalaattori pitää laukaista yhden kerran avaamalla suukappaleen suojakansi mahdollisimman auki ja sulkemalla se uudelleen.

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

Inhalaattorin käyttöohjeet potilaalle vaihe vaiheelta:

1. Ravista inhalaattoria juuri ennen jokaista suihkausta, jotta inhalaattorin sisältö sekoittuu tasaisesti.
2. Hengitä ulos mahdollisimman hitaasti ja syvään.
3. Pitele inhalaattoria pystysuorassa, avaa suukappaleen oranssi suojakansi kokonaan ja aseta huulet suukappaleen ympärille. Älä pure suukappaletta.

4. Hengitä sisään hitaasti ja syvään suukappaleen kautta, jolloin inhalaattorista vapautuu yksi suihkaus.
5. Pidätä hengitystä ja ota inhalaattori pois suusta ja sulje suukappaleen suojakansi. Pidätä edelleen hengitystä niin pitkään kuin se on mukavasti mahdollista. Potilas ei saa hengittää ulos inhalaattorin kautta. Jos inhalaattorista vapautuu annos suukappaleen suojakannta sulkiessa, potilas ei ole saanut lääkettä ja häntä on ohjeistettava toistamaan vaiheet 1–5.
6. Pidä inhalaattoria pystyasennossa toisen annoksen ajan ja toista sitten vaiheet 1–5.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

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

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

Flutiform K-haleria 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 K-haler-annostus ei paranna astman hoitotasapainoa tyydyttäväksi. Kortikosteroidihoidon tehostamista tulisi harkita.

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

Astmapotilaan Flutiform K-haler-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, Flutiform K-halerin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on keuhkotuberkuloosi, latenti tuberkuloosi tai hengitysteiden sieni-, virus- tai muu infektio. Tällaiset infektiot on Flutiform K-haleria käytettäessä hoidettava aina asianmukaisesti.

Flutiform K-haleria 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. ksantiinijohdosten, 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 K-haler-hoitoon siirryttäessä, erityisesti, jos on mitä 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. Flutiform K-halerin käyttö tulee keskeyttää heti, potilaan tila on arvioitava uudelleen, ja tarvittaessa on siirryttävä muuhun käypään hoitoon.

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten 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 lomaantumisen, 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 lomaantumiseen 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 lisämunuaistoiminnan lamaantumista 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 elektiivisten leikkausten yhteydessä.

Inhaloitavan flutikasonipropionaattihoiton etujen pitäisi minimoida peroraalisen steroidihoidon tarve, mutta lisämunuaistoiminnan reservien heikentymisen riski voi säilyä jonkin aikaa peroraalisen steroidihoidon lopettamisen jälkeen. Riski saattaa olla suurentunut myös potilailla, jotka ovat aiemmin tarvinneet päivystysluonteisesti suuriannoksista kortikosteroidihoitoa. Lisämunuaistoiminnan heikkenemisen jäännösvaikutuksen mahdollisuus on pidettävä aina mielessä hätätilanteissa ja elektiivisten, todennäköisesti stressiä aiheuttavien tilanteiden yhteydessä, ja tällöin on harkittava asianmukaista kortikosteroidihoitoa. Lisämunuaistoiminnan heikkenemisen laajuus voi edellyttää erikoislääkärin konsultointia ennen elektiivisiä toimenpiteitä. Jos lisämunuaistointia saattaa olla heikentynyt, hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuoriakselin (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.

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 K-haler 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 raportoitu Flutiform K-halerin yksittäisten lääkeaineiden osalta, ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymää muistuttavat oireet, lisämunuaisen suppressio ja kasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla. Lapsilla voi myös esiintyä ahdistuneisuutta, unihäiriöitä ja muutoksia käyttäytymisessä, mukaan lukien yliaktiivisuutta ja ärtyisyyttä (ks. kohta 4.8).

Tämän kiinteäannoksisen yhdistelmän käytöstä alle 12-vuotiaille lapsille on kliinistä tietoa vain painalluksesta käynnistyvällä inhalaattorilla annettuna. Hengityksestä käynnistyvää Flutiform K-haler-inhalaattoria EI siksi suositella käytettäväksi alle 12-vuotiaille lapsille ennen kuin aiheesta saadaan lisää tietoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Flutiform K-halerilla ei ole tehty virallisia yhteisvaikutustutkimuksia.

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

Flutikasonipropionaatti, toinen Flutiform K-halerin vaikuttavista aineista, on CYP3A4:n substraatti. Flutiform K-halerin samanaikainen käyttö CYP3A4:n estäjien kanssa (esim. ritonaviiri, atatsanaviiri, klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, nefinaviiri, sakinaviiri, ketokonatsoli, telitromysiini) saattaa suurentaa systeemisten haittavaikutusten riskiä. Samanaikaista käyttöä tulisi välttää, ellei hoidosta saatava hyöty ylitä kortikosteroidin systeemisten haittavaikutusten suurentunutta riskiä. Jos samanaikainen käyttö on tarpeen, potilaita on seurattava 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. Ksantiinijohdokset 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.

Hypokalemia saattaa lisätä rytmihäiriöiden riskiä potilailla, joita hoidetaan digitalisglykosideilla.

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, prokaiiniamiidi 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 Fertilitetti, 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 K-haler-yhdistelmävalmistetta käytettäessä. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Flutiform K-halerin 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, Flutiform K-halerin 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 K-haler-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

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

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisen kehitystyön aikana Flutiform K-haler-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 sieni-infektiot Sinuiitti	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Hyperglykemia	Harvinainen
Psykykkiset 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

Elinjärjestelmäluokka	Haittatapahtuma	Yleisyys
	Makuaistin 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 välikarsina	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 inhaloimien jälkeen. Paradoksaaliseen bronkospasmiin auttaa nopeasti vaikuttava inhaloitava bronkodilataattori, ja hoito on aloitettava välittömästi. Flutiform K-halerin käyttö tulee keskeyttää heti, potilaan tila on arvioitava uudelleen, ja tarvittaessa on siirryttävä muuhun käypään hoitoon.

Koska Flutiform K-haler 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 Flutiform K-halerin 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 piirteet, lisämunaistoiminnan lamaaneminen, 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 lamaanemiseen 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. Beta₂-agonistien kuten formoterolin käyttö voi suurentaa insuliinin, vapaiden rasvahappojen, glyserolin ja ketoaineiden pitoisuuksia veressä.

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

Jos Flutiform K-haler-hoito aiheuttaa yliherkkyysoireita, mikä on epätodennäköistä, hoito tulee aloittaa yliherkkyysoireiden normaalin hoidon mukaisesti. Tähän voi kuulua antihistamiinien käyttö ja muu tarvittava hoito. Flutiform K-haler-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 K-haler-hoitoa jatketaan.

Pediatriset potilaat

Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia, joita on raportoitu Flutiform K-halerin yksittäisten lääkeaineiden osalta, ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymää muistuttavat oireet, lisämunuaisen suppressio ja kasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla. Lapsilla voi myös esiintyä ahdistuneisuutta, unihäiriöitä ja muutoksia käyttäytymisessä, mukaan lukien yliaktiivisuutta ja ärtyisyyttä. Tutkimuksissa, joissa arvioitiin painalluksesta käynnistyvää flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin kiinteäannoksista yhdistelmäinhalaattoria, turvallisuus- ja siedettävyysoireet olivat samankaltaiset verrattuna flutikasoni-monoterapiaan 5–12-vuotiailla lapsilla ja flutikasonin ja salmeterolin yhdistelmään 4–12-vuotiailla lapsilla. Pitkäaikaisessa hoidossa painalluksesta käynnistyvällä inhalaattorilla 6 kuukauden ajan lapsilla ei ilmennyt mitään viitteitä kasvun hidastumisesta tai lisämunuaisen suppressiosta. Toisessa lapsille tehdyssä farmakodynaamisessa tutkimuksessa, todettiin samankaltainen vaikutus säären kasvunopeuteen mitattuna säären pituusmittauksella sen jälkeen, kun oli annettu hoitoa painalluksesta käynnistyvällä inhalaattorilla, verrattuna flutikasoni-monoterapiaan 2 viikon ajan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista.

Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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

Flutiform K-halerin yliannostuksesta ei ole saatavilla kliinistä tutkimustietoa. Tiedot kummankin yksittäisen lääkeaineen yliannostuksista ovat seuraavat:

Formoterolifumaraatti:

Formoterolin yliannostus johtaa todennäköisesti beeta₂-agonistien tyypillisten vaikutusten korostumiseen, jolloin voi esiintyä seuraavia haittatapahtumia: rintakipu, hypertensio tai hypotensio, sydämentykytykset, 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 dialyysista hyötyä formoterolin yliannostustapauksissa. Sydämen toiminnan seuranta suositellaan.

Jos Flutiform K-haler-hoito on lopetettava lääkkeen beeta-agonistikomponentin yliannostuksen takia, on harkittava tarkoituksenmukaisen korvaavan steroidihoidon järjestämistä. Seerumin kaliumpitoisuuksia tulee seurata, sillä hypokalemia 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-aiivolisäke-lisämunuaiskuoriakselin (HPA-akselin) toiminnan lamaaneminen. 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 flutikasonipropionaattiannoksia (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 lamaanemista. Lisämunuaisreservien seuranta saattaa olla tarpeen. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushing-tyyppiset piirteet, lisämunuais toiminnan lamaaneminen, 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 lääkkeaineet yhdistelmävalmisteina kortikosteroidien tai muiden lääkkeaineiden kanssa.

ATC-koodi: R03AK11

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Flutiform K-haler sisältää sekä flutikasonipropionaattia että formoterolifumaraattia. Molempien lääkkeaineiden 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 K-haler

Aikuisille ja nuorille tehdyissä 12 viikon mittaisissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin painalluksesta käynnistyvää inhalaattoria, formoterolin lisääminen flutikasonipropionaattiin lievitti astman oireita, paransi keuhkotoimintaa ja vähensi pahenemisvaiheita. Flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin yhdistelmän terapeuttinen vaikutus oli parempi kuin pelkän flutikasonipropionaatin. Flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin yhdistelmän ja flutikasonipropionaatin käytöstä ei ole pitkän aikavälin vertailutietoja.

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

Painalluksesta käynnistyvällä inhalaattorilla havaittiin selvää annosvastetendenssiä oirepäätetapahtumien suhteen. Painalluksesta käynnistyvän inhalaattorin annoksen suurentamisella saavutettiin todennäköisimmin lisähyötyä, jos potilaalla oli vaikeampi astma.

Kerta-annoksen farmakokineettisessä/farmakodynaamisessa tutkimuksessa verrattiin flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin yhdistelmän farmakokinetiikkaa ja farmakodynaamiikkaa Flutiform K-halerilla annettuna ja painalluksesta käynnistyvällä yhdistelmäinhalaattorilla annettuna (tilanjatkeen kanssa ja ilman). Tutkimuksen farmakokineettiset tiedot kuvataan kohdassa 5.2. Tutkimuksen farmakodynaamisessa osassa arvioitiin hengityksestä käynnistyvällä inhalaattorilla annetun formoterolifumaraatin vaikutus seerumin kaliumiin, seerumin glukooseen, sykkeeseen, systoliseen verenpaineeseen ja diastoliseen verenpaineeseen. Näiden parametrien suhteen hengityksestä käynnistyvällä inhalaattorilla annetun formoterolifumaraatin vaikutuksen todettiin olevan suuruudeltaan kliinisesti merkityksetön ja verrattaessa vaikutusta painalluksesta käynnistyvään inhalaattoriin käytettäessä tilanjatkeen kanssa ja ilman oli vaikutus suuruudeltaan näiden välissä.

Pediatriset potilaat

Lapsilla toteutettiin 12-viikkoinen kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa satunnaistettiin 512 iältään 5–12-vuotiasta lasta käyttämään painalluksesta käynnistyvää inhalaattoria (kaksi 50/5 mikrog inhalaatiota kahdesti päivässä), flutikasonin ja salmeterolin yhdistelmää tai flutikasoni-monoterapiaa. Painalluksesta käynnistyvä inhalaattori (kaksi 50/5 mikrog inhalaatiota kahdesti päivässä) oli parempi verrattuna flutikasoni-monoterapiaan ja samanveroinen (non-inferior) flutikasonin ja salmeterolin yhdistelmän kanssa. Painalluksesta käynnistyvää inhalaattoria (kaksi 50/5 mikrog inhalaatiota kahdesti päivässä) käytettäessä keuhkojen toiminta parani johdonmukaisesti enemmän kuin flutikasoni-monoterapialla.

Lapsilla toteutettiin toinen 12-viikkoinen tutkimus, johon kuului 6 kuukautta kestänyt jatkovaihe. Tutkimukseen osallistui 210 iältään 4–12-vuotiasta lasta, joita hoidettiin joko painalluksesta käynnistyvän inhalaattorin ylläpitoannoksella (2 inhalaatiota à 50/5 mikrog kahdesti vuorokaudessa) tai flutikasonin ja salmeterolin yhdistelmällä. 12 viikon tutkimuksen jälkeen 208 potilasta osallistui 6 kuukauden yksiaaraiseen jatkovaiheeseen. 205 potilasta kävi 6 kuukauden jatkovaiheen loppuun. Painalluksesta käynnistyvä inhalaattori oli jatkovaiheen aikana turvallinen ja hyvin siedetty.

5.2 Farmakokinetiikka

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 hyötösuosuus 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 17 β -karboksyylihapojohdannainen, 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 moniekspotentiaalinen, 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 farmakokinetikasta 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 erityis virtsaan 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 pääasiallisesti metaboloitumalla. Tärkein biotransformaatioreitti on suora glukuronidaatio. Toinen reitti on O-demetylaatio, jonka jälkeen tapahtuu glukuronidaatio. Vähäisempiä metaboliareittejä ovat formoterolin sulfaattikonjugaatio ja deformaatio, 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 lääkeaine yhteisvaikutusten 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 formoterolista 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 K-haler (flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin yhdistelmävalmiste)

Kahdessa kerta-annon farmakokineettisessä tutkimuksessa on arvioitu Flutiform K-halerilla annettujen flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin farmakokinetiikkaa. Ensimmäisessä tutkimuksessa verrattiin flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin pulmonaalista biologista hyötyosuutta annettuna joko Flutiform K-halerilla tai painalluksesta käynnistyvällä inhalaattorilla (tilajatkkeen kanssa ja ilman) käytettäessä aktiivihiihtä estämään formoterolin imeytyminen ruoansulatuskanavassa. Toisessa tutkimuksessa verrattiin flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin systeemistä biologista kokonaisyötyosuutta annettuna Flutiform K-halerilla ja painalluksesta käynnistyvällä inhalaattorilla (tilajatkkeen kanssa ja ilman). Tähän tutkimukseen sisältyi myös farmakodynaaminen vertailuvaihe, jos kummalle tahansa lääkeaineista ei pystytty osoittamaan farmakokineettistä ekvivalenssia.

Nämä tutkimukset osoittivat, että flutikasonipropionaatin pulmonaalinen biologinen hyötyosuus ja systeeminen kokonaisaltistus käytettäessä Flutiform K-haleria ovat verrattuna painalluksesta

käynnistyvän inhalaattorin vastaaviin tuloksiin tilajatkkeen kanssa tai ilman näiden välissä. Formoterolin pulmonaalinen biologinen hyötyosuus käytettäessä Flutiform K-haleria on suurempi kuin painalluksesta käynnistyvällä inhalaattorilla ja vastaavanlainen kuin tilajatkkeen kanssa käytetyllä painalluksesta käynnistyvällä inhalaattorilla. Systeeminen kokonaisaltistus formoterolille käytettäessä Flutiform K-haleria on samankaltainen kuin painalluksesta käynnistyvää inhalaattoria käytettäessä (vaikkakaan bioekvivalenssia ei vahvistettu) ja suurempi kuin tilajatkkeen kanssa käytetyllä painalluksesta käynnistyvällä inhalaattorilla (jolloin formoterolia ei voi imeytyä suun kautta merkittävässä määrin). Kaikkiaan nämä tiedot, joita on täydennetty farmakodynaamisilla turvallisuutta koskevilla tiedoilla (ks. kohta 5.1), viittaavat siihen, että Flutiform K-halerin teho- ja turvallisuusprofiili on vastaavanlainen kuin flutikasonipropionaatilla ja formoterolifumaraatilla käytettäessä painalluksesta käynnistyvää inhalaattoria tilajatkkeen kanssa tai ilman.

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

Imeytyminen

Flutiform K-haler – flutikasonipropionaatti

Kun terveet tutkimushenkilöt, joille oli ensin annettu aktiivihäiriötä, inhaloivat 250 mikrog annoksen flutikasonipropionaattia ottamalla kaksi suihkausta Flutiform K-haler-valmistetta (125 mikrog/5 mikrog), flutikasonipropionaatti imeytyi nopeasti plasmassa. Flutikasonin huippupitoisuus plasmassa, keskimäärin 25,0 pg/ml, saavutettiin noin 1,3 tunnin kuluessa inhalaatiosta.

Kun terveet tutkittavat inhaloivat 250 mikrog annoksen flutikasonipropionaattia ottamalla kaksi suihkausta Flutiform K-haler-valmistetta (125 mikrog/5 mikrog), flutikasonipropionaatti imeytyi nopeasti plasmassa. Flutikasonin huippupitoisuus plasmassa, keskimäärin 17,6 pg/ml, saavutettiin 1,25 tunnin kuluttua inhalaatiosta.

Flutiform K-haler – formoterolifumaraatti

Kun terveet tutkittavat, joille oli ensin annettu aktiivihäiriötä, inhaloivat 10 mikrog annoksen formoterolifumaraattia ottamalla kaksi suihkausta Flutiform K-haler-valmistetta (125 mikrog/5 mikrog), formoterolin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa oli 7,8 pg/ml ja se saavutettiin noin 6 minuutin kuluttua inhalaatiosta, mikä kuvaa formoterolifumaraatin pulmonaalisen imeytymisen biologista hyötyosuutta.

Kun terveet tutkittavat inhaloivat 10 mikrog formoterolifumaraattiannoksen kahdesta suihkauksesta Flutiform K-haler-valmistetta (125 mikrog/5 mikrog), formoterolifumaraatin huippupitoisuus plasmassa, keskimäärin 6,0 pg/ml, saavutettiin noin 10 minuutin kuluttua inhalaatiosta, mikä kuvaa formoterolifumaraatin sekä pulmonaalisen että gastrointestinaalisen imeytymisen biologista hyötyosuutta.

Jakautuminen

Flutiform K-halerista saatavan flutikasonipropionaatin tai formoterolifumaraatin sitoutumisesta plasman proteiineihin ei ole spesifisiä tietoja.

Biotransformaatio

Flutiform K-halerista inhaloitavan flutikasonipropionaatin tai formoterolifumaraatin metaboliasta ei ole spesifisiä tietoja.

Eliminaatio

Flutikasonipropionaatti

Kun henkilö inhaloivat kaksi suihkausta Flutiform K-haler-valmistetta (125 mikrog /5 mikrog), flutikasonipropionaatin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 13 h.

Formoterolifumaraatti

Kun henkilö inhaloivat kaksi suihkausta Flutiform K-haler-valmistetta (125 mikrog/5 mikrog), formoterolifumaraatin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 9,2 h.

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 verekkyyks, takykardia, rytmihäiriöt ja sydänlihaskauriot. Yhdistelmää annettaessa ei havaittu toksisuuden lisääntymistä eikä odottamattomia löydöksiä.

Rotilla ja kaneilla flutikasonipropionaatilla ja formoterolifumaraatilla suoritettujen lisääntymistutkimukset vahvistivat näiden kahden erillisen lääkeaineen tunnetut alkio-/sikiövaikutukset, joita ovat mm. sikiön kasvun hidastuminen, epätäydellinen luutumisen, alkiokuolleisuus, suulakihalkiot, 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 genotoksisiksi 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 naarashäirillä ja -rotilla formoterolin annon jälkeen. Tätä ilmiötä pidetään luokkavaikutuksena, jota esiintyy jyrksijöillä pitkäaikaisen, suuriannoksen beeta₂-agonistialtistuksen jälkeen. Se ei viittaa mahdolliseen karsinogeenisuusvaaraan ihmiselle.

Toistuvan HFA 227 -altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, 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 laukaisemaan se sitten kerran ennen käyttöä (ks. kohta 4.2).

Säiliö sisältää paineistettua nestettä. Ei saa altistaa yli 50 °C lämpötilalle. Säiliötä ei saa puhkaista, rikkoa eikä polttaa edes tyhjänä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

120 annosta (suihkausta) per inhalaattori

Vaaleanharmaassa hengityksestä käynnistyvässä annostelijassa on sisäänrakennettu annoslaskin ja oranssi suukappaleen suojakansi. Suspensio on alumiinisessa painesäiliössä, johon on liitetty puristamalla standardi annosventtiili. Säiliö on suljettu sisään hengityksestä käynnistyvään annostelijaan, jossa on suukappaleen suojakansi (molemmat polypropeenina) ja sisäänrakennettu annoslaskin, joka osoittaa jäljellä olevien annosten määrän. Yhdestä inhalaattorista saadaan 120 annosta. Valmiiksi koottu inhalaattori on pakattu alumiinifoliolaminaattipussiin ja se vuorostaan pahvikoteloon.

Pakkauskoot:

1 x 120 annosta (suihkausta)

Monipakkaus, jossa 3 x 120 annosta (suihkausta)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. 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: 33800
125 mikrog/5 mikrog/annos: 33801

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{DD.MM.YYYY}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.11.2017