

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1 NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### FLUTIFORM

50 mikrograma/5 mikrograma po potisku, suspenzija za inhaliranje pod pritiskom  
125 mikrograma/5 mikrograma po potisku, suspenzija za inhaliranje pod pritiskom  
250 mikrograma/10 mikrograma po potisku, suspenzija za inhaliranje pod pritiskom  
*flutikazon/formoterol*

### 2 KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### *Flutiform 50 mikrograma/5 mikrograma po potisku, suspenzija za inhaliranje pod pritiskom*

Svaka odmjerena doza (iz ventila) sadrži 50 mikrograma flutikazon propionata i 5 mikrograma formoterol fumarat dihidrata što odgovara primijenjenoj dozi (iz nastavka za usta) od približno 46 mikrograma flutikazon propionata i 4,5 mikrograma formoterol fumarat dihidrata.

#### *Flutiform 125 mikrograma/5 mikrograma po potisku, suspenzija za inhaliranje pod pritiskom*

Svaka odmjerena doza (iz ventila) sadrži 125 mikrograma flutikazon propionata i 5 mikrograma formoterol fumarat dihidrata što odgovara primijenjenoj dozi (iz nastavka za usta) od približno 115 mikrograma flutikazon propionata i 4,5 mikrograma formoterol fumarat dihidrata.

#### *Flutiform 250 mikrograma/10 mikrograma po potisku, suspenzija za inhaliranje pod pritiskom*

Svaka odmjerena doza (iz ventila) sadrži 250 mikrograma flutikazon propionata i 10 mikrograma formoterol fumarat dihidrata što odgovara primijenjenoj dozi (iz nastavka za usta) od približno 230 mikrograma flutikazon propionata i 9,0 mikrograma formoterol fumarat dihidrata.

#### Pomoćna supstanca s poznatim djelovanjem

Svaki potisak sadrži 1 mg etanola.

Za potpuni spisak svih pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

### 3 FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za inhaliranje pod pritiskom

Spremnik sadrži bijelu do skoro bijelu tečnu suspenziju. Spremnik se nalazi u bijelom aktuatoru sa sivim integrisanim indikatorom doze i svjetlosivim poklopcem nastavka za usta.

### 4 KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Lijek Flutiform sadrži fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci flutikazon propionata i formoterol fumarata i indikovano je za redovno liječenje astme gdje je primjena kombinovanog proizvoda (inhalacionog kortikosteroida i dugodjelujućeg beta-2 agonista) odgovarajuća:

- kod pacijenata kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola bolesti primjenom inhalacionih kortikosteroida i "po potrebi" inhalacionog kratkodjelujućeg beta-2 agonista.
- ili
- kod pacijenata kod kojih je već postignuta zadovoljavajuća kontrola bolesti primjenom i inhalacionih kortikosteroida i dugodjelujućeg beta-2 agonista.

Lijek Flutiform 50 mikrograma/5 mikrograma po potisku je indikovano za primjenu kod odraslih, adolescenata i djece uzrasta od 5 godina i više.

Lijek Flutiform 125 mikrograma/5 mikrograma po potisku je indikovano za primjenu kod odraslih i adolescenata uzrasta od 12 godina i više.

Lijek Flutiform 250 mikrograma/10 mikrograma po potisku je indikovano za primjenu samo kod odraslih.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Pacijente treba obučiti za primjenu inhalatora. Ljekar treba redovno da prati stanje pacijenta kako bi jačina lijeka Flutiform koju prima bila optimalna i promijenjena samo uz ljekarski savjet. Dozu treba titrirati do najniže doze kojom se održava efikasna kontrola simptoma. Kada se postigne kontrola astme s najnižom jačinom lijeka Flutiform primijenjenom dva puta dnevno, liječenje treba preispitati i razmotriti da li pacijent treba da se prebaci samo na inhalacioni kortikosteroid. Opšte je pravilo da doza treba da bude titrirana do najniže doze kojom se održava efikasna kontrola simptoma. Vrlo je važno redovno praćenje pacijenata nakon smanjivanja doze.

Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Flutiform kod pacijenata s hroničnom obstruktivnom bolešću pluća (HOBP). Lijek Flutiform se ne smije primjenjivati kod pacijenata s HOBP.

Pacijentima treba propisati onu jačinu lijeka Flutiform koja sadrži odgovarajuću dozu flutikazon propionata u skladu s težinom njihove bolesti. Napomena: Lijek Flutiform 50 mikrograma/5 mikrograma po potisku nije odgovarajući za odrasle i adolescente s teškom astmom. Ljekari koji propisuju lijek treba da znaju da je kod pacijenata s astmom flutikazon propionat efikasan kao i neki drugi inhalacioni steroidi kada se primjeni približno pola ukupne dnevne doze (u mikrogramima). Ako pojedini pacijent zahtijeva primjenu doza izvan preporučenih doznih režima, treba propisati odgovarajuće doze beta-2 agonista i inhalacionog kortikosteroida u odvojenim inhalatorima ili samo odgovarajuće doze inhalacionog kortikosteroida.

Lijek Flutiform se nalazi u inhalatoru pod pritiskom s integrisanim indikatorom doza, koji potiskom oslobađa odmjerenu dozu lijeka (eng. *pressurised metered dose inhaler*, pMDI) koju pacijent udiše. Svaki inhalator osigurava barem 120 potisaka (60 doza).

*Flutiform 50 mikrograma/5 mikrograma po potisku, suspenzija za inhaliranje pod pritiskom*

### Preporučena doza za odrasle, adolescente i djecu uzrasta od 5 godina i više:

Lijek Flutiform 50 mikrograma/5 mikrograma po potisku, suspenzija za inhaliranje pod pritiskom - dvije inhalacije (potiska) dva puta dnevno koji se obično primjenjuju ujutru i uveče.

### Za odrasle i adolescente

Ako se ne uspostavi adekvatna kontrola astme, ukupna dnevna doza inhalacionog kortikosteroida se može povećati primjenjivanjem veće jačine ovog kombinovanog proizvoda - npr. lijek Flutiform 125 mikrograma/5 mikrograma po potisku, suspenzija za inhaliranje pod pritiskom - dvije inhalacije (potiska) dva puta dnevno. Ovu jačinu ne treba primjenjivati kod djece mlađe od 12 godina.

### Samo za odrasle

Ako je astma i dalje neadekvatno kontrolisana, ukupna dnevna doza se može povećavati primjenom veće jačine ovog kombinovanog proizvoda - npr. lijek Flutiform 250 mikrograma/10 mikrograma po potisku, suspenzija za inhaliranje pod pritiskom - dvije inhalacije (potiska) dva puta dnevno. Ova najveća jačina je samo za primjenu kod odraslih; ne treba je primjenjivati kod adolescenata i djece.

### Djeca mlađa od 5 godina

Iskustvo u primjeni kod djece mlađe od 5 godina je ograničeno (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.3). Primjena lijeka Flutiform suspenzija za inhaliranje pod pritiskom u bilo kojoj jačini se ne preporučuje kod djece mlađe od 5 godina; **lijek Flutiform ne treba primjenjivati kod ove starosne grupe pacijenata.**

*Flutiform 125 mikrograma/5 mikrograma po potisku, suspenzija za inhaliranje pod pritiskom*

### Preporučena doza za odrasle i adolescente od 12 godina i više

Lijek Flutiform 125 mikrograma/5 mikrograma po potisku, suspenzija za inhaliranje pod pritiskom - dvije inhalacije (potiska) dva puta dnevno koji se obično primjenjuju ujutru i uveče.

Pacijenti se mogu prebaciti na manje jačine ovog kombinovanog proizvoda - npr. lijek Flutiform 50 mikrograma/5 mikrograma po potisku ako je njihova astma adekvatno kontrolisana. Doza pacijenta treba da bude titrirana do najniže doze kojom se održava efikasna kontrola simptoma.

#### Samo za odrasle

Ako je astma i dalje neadekvatno kontrolisana, ukupna dnevna doza se može povećavati primjenom veće jačine ovog kombinovanog proizvoda - npr. lijek Flutiform 250 mikrograma/10 mikrograma po potisku, suspenzija za inhaliranje pod pritiskom - dvije inhalacije (potiska) dva puta dnevno. Ova najveća jačina je samo za primjenu kod odraslih; ne treba je primjenjivati kod adolescenata uzrasta od 12 godina i više.

#### Djeca mlađa od 12 godina

Nisu dostupni podaci o primjeni ove jačine lijeka Flutiform kod djece. Iskustvo u primjeni kod djece mlađe od 12 godina je ograničeno na najnižu jačinu (50 mikrograma/5 mikrograma) (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.3). Primjena lijeka Flutiform suspenzija za inhaliranje pod pritiskom u ovoj jačini (125 mikrograma/5 mikrograma) se ne preporučuje kod djece mlađe od 12 godina; **lijek Flutiform 125 mikrograma/5 mikrograma po potisku ne treba primjenjivati kod ove starosne grupe pacijenata.**

*Flutiform 250 mikrograma/10 mikrograma po potisku, suspenzija za inhaliranje pod pritiskom*

#### Preporučena doza za odrasle

Lijek Flutiform 250 mikrograma/10 mikrograma po potisku, suspenzija za inhaliranje pod pritiskom - dvije inhalacije (potiska) dva puta puta dnevno koji se obično primijenjuju ujutru i uveče.

Pacijenti se mogu prebaciti na nižu jačinu ovog kombinovanog proizvoda - npr. lijek Flutiform 125 mikrograma/5 mikrograma po potisku ili na kraju lijeka Flutiform 50 mikrograma/5 mikrograma po potisku ako je njihova astma adekvatno kontrolisana. Doza pacijenta treba da bude titrirana na najnižu dozu kojom se održava efikasna kontrola simptoma.

#### Adolescenti ispod 18 godina i djeca

Nema dostupnih podataka o primjeni ove jačine lijeka Flutiform kod djece i adolescenata. Iskustvo u primjeni kod djece je ograničeno na najnižu jačinu (50 mikrograma/5 mikrograma) (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.3). **Primjena lijeka Flutiform suspenzija za inhaliranje pod pritiskom u ovoj jačini (250 mikrograma/10 mikrograma) se ne preporučuje kod adolescenata ili djece; lijek Flutiform 250 mikrograma/10 mikrograma po potisku ne treba primjenjivati kod ove starosne grupe pacijenata.**

**Lijek Flutiform 250 mikrograma/10 mikrograma po potisku ne treba primjenjivati kod adolescenata ili djece.** Međutim, dostupne su niže jačine tj. 50 mikrograma/5 mikrograma po potisku koja se može koristiti kod djece ili adolescenata ili 125 mikrograma/5 mikrograma po potisku koja se može koristiti kod adolescenata.

#### Posebne grupe pacijenata

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata.

Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Flutiform kod pacijenata s oštećenjem jetre ili bubrega (vidjeti dio 5.2). Ove pacijente ljekar treba redovno pratiti da bi se osigurala titracija do najniže doze kojom se održava efikasna kontrola simptoma. S obzirom da se frakcije flutikazona i formoterola koje dopjevaju u sistemsku cirkulaciju primarno eliminišu metabolizmom u jetri, kod pacijenata s teškim oštećenjem jetre se može očekivati povećana izloženost ovim supstancama.

#### Opšte informacije

Primjena samo inhalacionih kortikosteroida predstavlja početnu terapiju za većinu pacijenata. Lijek Flutiform nije namijenjen za početnu terapiju blage astme. Kod pacijenata s teškom astmom terapiju inhalacionim kortikosteroidima treba uspostaviti prije propisivanja lijeka s fiksnom kombinacijom doza.

Pacijenti treba da budu svjesni da lijek Flutiform moraju svakodnevno primjenjivati za optimalnu korist, čak i kada nemaju simptome.

Pacijenti koji primijenjuju lijek Flutiform ne treba dodatno da primijenjuju, iz bilo kog razloga, dugodjelujuće beta-2 agoniste. Ako se jave simptomi astme u periodu između doza, treba primijeniti kratkodjelujući inhalacioni beta-2 agonist za neposredno olakšanje.

Kod pacijenata koji trenutno primaju terapiju srednjim do visokim dozama inhalacionih kortikosteroida i kod kojih ozbiljnost bolesti jasno nalaže liječenje s dvije terapije održavanja, preporučena početna doza je dvije inhalacije lijeka Flutiform 125 mikrograma/5 mikrograma po potisku, dva puta dnevno.

Korištenje komore zajedno s lijekom Flutiform se preporučuje kod pacijenata koji imaju problema sa sinhronizacijom aerosolnog potiska s udisajem. *AeroChamber Plus® Flow-Vu®* je preporučena komora.

Pacijente treba obučiti za pravilnu upotrebu i održavanje inhalatora i komore, a njihovu tehniku primjene lijeka treba provjeriti, da bi se osigurala optimalna dostava inhaliranog lijeka u pluća.

Retracija do najniže efektivne doze treba uvijek da prati uvođenje komore.

#### Način primjene

Za inhalacionu primjenu.

Da bi se osigurala pravilna primjena lijeka, ljekar ili drugi zdravstveni radnik treba da pokaže pacijentu kako da pravilno koristi inhalator. Pravilna upotreba inhalatora pod pritiskom koji potiskom oslobađa odmjerenu dozu lijeka (pMDI) je suštinski bitna za uspješnost liječenja. Pacijenta treba posavjetovati da pažljivo pročitava Uputstvo za pacijenta i da slijedi uputstva za upotrebu kao i slike u Uputstvu.

Aktuator ima integrisani brojač koji pokazuje broj preostalih potisaka. Brojač je također označen bojama. Na početku primjene je zelen, kada ostane manje od 50 potisaka postaje žut, a kada ostane manje od 30 potisaka postaje crven. Brojač broji od 120 do 60 u intervalima od 10, a od 60 do 0 u intervalima od 5. Kada se približi nuli, pacijenta treba posavjetovati da se javi ljekaru radi zamjene inhalatora. Inhalator se ne smije koristiti nakon što brojač doza pokaže "0".

#### Priprema inhalatora

Prije prve upotrebe inhalatora ili ako inhalator nije korišten 3 dana ili duže ili nakon smrzavanja ili hlađenja (vidjeti dio 6.4), inhalator se mora pripremiti prije upotrebe:

- Skinuti poklopac s nastavka za usta i dobro protresti inhalator.
- Držeći inhalator usmjeren na suprotnu stranu od lica, napraviti potisak. Ovaj korak se mora izvesti 4 puta.
- Inhalator uvijek treba protresti neposredno prije upotrebe.

Kad god je moguće, pacijent treba da stoji ili sjedi u uspravnom položaju kada inhalira iz inhalatora.

#### Koraci koje treba slijediti pri upotrebi inhalatora:

1. Skinuti poklopac s nastavka za usta i provjeriti da li je nastavak za usta čist i bez prašine i prljavštine.
2. Inhalator treba protresti neposredno prije svakog potiska da bi se osiguralo da je sadržaj inhalatora ravnomjerno izmiješan.
3. Izdahnuti polako i što je moguće dublje (toliko da je ugodno).
4. Držati spremnik vertikalno, tako da mu je tijelo okrenuto prema gore i postaviti usne oko nastavka za usta. Držati inhalator uspravno tako da se palac (palčevi) stave na donji dio inhalatora, a kažiprst (kažiprsti) na vrh inhalatora. Ne gristi nastavak za usta.
5. Udahnuti polako i duboko kroz usta. Nakon što se počne da udiše, pritisnuti na dole vrh inhalatora da se napravi potisak i nastaviti s udihavanjem ravnomjerno i duboko (najbolje oko 2-3 sekunde kod djece i 4-5 sekundi kod odraslih).
6. Zadržati dah i izvaditi inhalator iz usta. Pacijent treba da zadrži dah onoliko dugo koliko je ugodno. Ne disati u inhalator.
7. Za drugi potisak držati inhalator u vertikalnom položaju i ponoviti korake od 2 do 6.
8. Nakon upotrebe vratiti poklopac na nastavak za usta.

**VAŽNO:** Korake od 2 do 6 ne treba prebrzo izvoditi.

Pacijentima se može savjetovati da vježbaju svoju tehniku ispred ogledala. Ako se pojavi izmaglica na ogledalu nakon inhalacije, bilo iz inhalatora ili s ugljova usana, proceduru treba ponoviti od koraka 2.

Pacijentima koji imaju slabe ruke će možda biti lakše da drže inhalator s obje ruke. Stoga kažiprste treba staviti na vrh spremnika inhalatora, a oba palca na donji dio inhalatora.

Pacijenti nakon inhalacije treba da isperu usta, grgljajući s vodom ili da operu zube i ispljunu ostatke da bi smanjili rizik od pojave oralne kandidijaze ili promuklosti.

#### Čišćenje:

Pacijente treba savjetovati da pažljivo pročitaju Uputstvo za pacijenta za instrukcije o čišćenju: Inhalator se mora očistiti jednom sedmično.

- Skinuti poklopac s nastavka za usta.
- Ne uklanjati spremnik s lijekom iz plastičnog kućišta.
- Obrisati unutrašnjost i spoljašnjost nastavka za usta i plastično kućište suhom krpom ili maramicom.
- Vratiti poklopac na nastavak za usta.
- Ne stavljati metalni spremnik u vodu.

Ako je pacijentu potrebna *AeroChamber Plus® Flow-Vu®* komora za primjenu lijeka onda se on mora posavjetovati da pročita uputstvo koje je dao proizvođač komore, da bi se osiguralo da se ona koristi i održava na odgovarajući način.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

Terapija astme je obično postepena, a odgovore pacijenta treba pratiti klinički i sprovođenjem plućnog funkcionalnog testa.

Lijek Flutiform se ne smije koristiti za liječenje akutnih simptoma astme za koje je potreban brzo- i kratkodjelujući bronhodilatator. Pacijente treba savjetovati da uvijek pri ruci imaju svoj lijek koji koriste za ublažavanje akutnog napada astme.

Profilaktička upotreba lijeka Flutiform kod astme izazvane fizičkim naporom nije ispitivana. U ovu svrhu treba razmotriti primjenu posebnog brzodjelujućeg bronhodilatatora.

Pacijente treba podsjećati da uzimaju svoju dozu održavanja lijeka Flutiform kao što je propisano, čak i onda kada nemaju simptome.

Pacijentima se ne smije započeti liječenje lijekom Flutiform tokom egzacerbacije ili ako imaju značajno ili akutno pogoršanje astme.

Tokom liječenja lijekom Flutiform mogu nastati ozbiljni neželjeni događaji i egzacerbacije povezane s astmom. Pacijente treba savjetovati da nastave s liječenjem, ali da potraže savjet ljekara ako simptomi astme i dalje budu nekontrolisani ili se pogoršaju nakon uvođenja lijeka Flutiform.

Lijek Flutiform se ne smije koristiti za inicijalnu terapiju astme.

Ako je povećana potreba za primjenom kratkodjelujućih bronhodilatatora radi olakšanja astme, ako kratkodjelujući bronhodilatatori postanu manje efikasni ili neefikasni, ili ako simptomi astme perzistiraju, ljekar treba da pregleda pacijenta što je prije moguće, jer bilo šta od ovoga može da ukazuje na slabljenje kontrole astme i da zahtijeva promjenu terapije.

Iznenadno i progresivno slabljenje kontrole astme može potencijalno biti opasno po život i pacijent treba biti podvrgnut hitnoj ljekarskoj procjeni. Potrebno je razmotriti mogućnost povećanja terapije kortikosteroidima. Pacijenta također treba pregledati kada trenutna doza lijeka Flutiform ne rezultira odgovarajućom kontrolom astme. Potrebno je razmotriti uvođenje dodatnih terapija kortikosteroidima.

Kad simptomi astme budu pod kontrolom, može se razmotriti postepeno smanjenje doze lijeka Flutiform. Važno je redovno praćenje pacijenata nakon smanjivanja doze. Treba primijeniti najnižu efikasnu dozu lijeka Flutiform (vidjeti dio 4.2).

Liječenje lijekom Flutiform se ne smije naglo prekinuti kod pacijenata s astmom zbog rizika od egzacerbacije. Terapiju treba postepeno smanjivati pod ljekarskim nadzorom.

Egzacerbacija kliničkih simptoma astme se može javiti usljed akutne bakterijske infekcije respiratornog trakta i u terapiju je potrebno uvesti odgovarajuće antibiotike, povećati primjenu inhalacionih kortikosteroida i kratkotrajno primijeniti oralne kortikosteroide. Brzodjelujući inhalacioni bronhodilatator treba da se koristi kao spasonosni lijek. Kao i sve lijekove za inhalacionu primjenu koji sadrže kortikosteroide, lijek Flutiform treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata s tuberkulozom pluća, latentnom tuberkulozom ili kod pacijenata s gljivičnom, virusnom ili drugom infekcijom disajnih puteva. Svaka od ovih infekcija se uvijek mora adekvatno liječiti ako se primjenjuje lijek Flutiform.

Lijek Flutiform treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata s tireotoksikozom, feokromocitomom, diabetes melitusom, nekorigovanom hipokalemijom ili kod pacijenata koji su skloni niskim nivoima serumskog kalijuma, hipertrofičnoj opstruktivnoj kardiomiopatiji, idiopatskoj subvalvularnoj stenozii aorte, teškoj hipertenziji, aneurizmi ili drugim teškim kardiovaskularnim poremećajima, kao što su ishemična bolest srca, srčane aritmije ili teška srčana insuficijencija.

Potencijalno opasna hipokalemija se može javiti usljed visokih doza beta-2 agonista. Istovremena primjena beta-2 agonista s drugim lijekovima koji mogu izazvati hipokalemiju ili pojačati hipokalemijsko dejstvo, npr. derivati ksantina, steroidi i diuretici, može doprinijeti mogućem hipokalemijskom dejstvu beta-2 agonista. Poseban oprez se preporučuje kod nestabilne astme s promjenljivom upotrebom spasonosnih bronhodilatatora, kod akutne teške astme jer se prateći rizik može povećati hipoksijom i u drugim uslovima kada se poveća vjerovatnoća za neželjenim dejstvima hipokalemije. U tim okolnostima se preporučuje praćenje serumskih nivoa kalijuma.

Potreban je oprez pri liječenju pacijenata s postojećim produženjem QTc intervala. Formoterol može izazvati produženje QTc intervala.

Kao i za sve beta-2 agoniste, potrebno je razmotriti dodatno praćenje šećera u krvi kod pacijenata s dijabetesom.

Potreban je oprez kad se pacijenti prebacuju na terapiju lijekom Flutiform, posebno ako postoji neki razlog zbog kojeg se sumnja na oštećenje funkcije nadbubrežne žlijezde zbog prethodne sistemske terapije steroidima.

Kao i s drugom inhalacionom terapijom, može se javiti paradoksalni bronhospazam s pogoršanjem zviždanja u grudima i kratkim dahom odmah nakon primjene lijeka. Paradoksalni bronhospazam se odmah mora liječiti primjenom brzodjelujućeg inhalacionog bronhodilatatora. Primjena lijeka Flutiform se mora odmah prekinuti, pacijent se mora pregledati, te po potrebi uvesti alternativna terapija.

Poremećaji vida se mogu javiti kod primjene sistemskih i lokalnih kortikosteroida. Ako pacijent ima simptome kao što je zamagljen vid ili druge poremećaje vida, treba razmotriti upućivanje pacijenta oftalmologu zbog procjene mogućih uzroka koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna hiororetinopatija (eng. *central serous chorioretinopathy*, CSCR) koji su bili prijavljeni nakon primjene sistemskih i lokalnih kortikosteroida.

Svaki inhalacioni kortikosteroid ima sistemske efekte, pogotovo kad se propisuje u visokim dozama tokom dužeg vremenskog perioda. Pojava takvih efekata manje je vjerovatna nego kod oralno primijenjivanih kortikosteroida. Mogući sistemski efekti uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidni izgled, supresiju nadbubrežne žlijezde, zastoj u rastu kod djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustine kostiju, kataraktu, glaukom, i rijeđe, niz psiholoških dejstava i poremećaja ponašanja, uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaj spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (pretežno kod djece). Iz tih razloga je važno da se pacijent redovno prati kako bi se doza inhalacionog kortikosteroida smanjila do najniže doze kojom se može održati efikasna kontrola astme.

Produženo liječenje pacijenata visokim dozama inhalacionih kortikosteroida može dovesti do supresije nadbubrežne žlijezde i akutne adrenalne krize. Poseban rizik postoji kod djece i adolescenata mlađih

od 16 godina koji uzimaju visoke doze flutikazon propionata (obično  $\geq 1000$  mikrograma dnevno). Također su opisani vrlo rijetki slučajevi supresije nadbubrežne žlijezde i akutne adrenalne krize s dozama flutikazon propionata između 500 i manje od 1000 mikrograma. Situacije koje bi potencijalno mogle biti okidač za akutnu adrenalnu krizu uključuju traumu, operaciju, infekciju ili bilo kakvo naglo sniženje doze. Simptomi koji se javljaju tipično su neodređeni i mogu uključivati anoreksiju, bol u stomaku, gubitak tjelesne težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, hipotenziju, snižen nivo svijesti, hipoglikemiju i epileptične napade. Tokom perioda stresa ili u slučaju elektivnog hiruškog zahvata treba razmotriti mogućnost dodatne sistemske terapije kortikosteroidima.

Terapija inhalacionim flutikazon propionatom bi trebalo da minimizira potrebu za oralnim steroidima, ali pacijenti koji prelaze s terapije oralnim steroidima i dalje mogu prilično dugo imati rizik od oštećenja nadbubrežne rezerve. Pacijenti kojima je u prošlosti bila potrebna hitna terapija visokim dozama kortikosteroida, također mogu biti pod rizikom. Ovu mogućnost rezidualnog oštećenja uvijek treba imati na umu u hitnim slučajevima, kao i elektivnim situacijama koje može uzrokovati stres, pa se mora razmisliti o primjerenom liječenju kortikosteroidima. Prije elektivnog postupka potrebno je zatražiti savjet stručnjaka zbog opsega oštećenja nadbubrežne žlijezde. U situacijama mogućeg oštećenja nadbubrežne funkcije treba redovno pratiti funkciju ose hipotalamus - hipofiza - nadbubrežna žlijezda.

Postoji povećan rizik od sistemskih neželjenih dejstava kada se flutikazon propionat kombinira s potentnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Pacijent treba da bude svjestan da je ovaj inhalator s fiksnom kombinacijom doza namijenjen za profilaktičku terapiju i kao takav treba ga redovno primijenjivati čak i kada nema simptoma, da bi se postigla optimalna korist.

Upotreba komore za disanje može dovesti do mogućeg povećanog nagomilavanja lijeka u plućima i time do potencijalnog povećanja sistemske apsorpcije i pojave sistemskih neželjenih događaja.

S obzirom da se frakcije flutikazona i formoterola koje dopijevaju u sistemsku cirkulaciju primarno eliminišu metabolizmom u jetri, kod pacijenata s teškim oštećenjem jetre se može očekivati povećana izloženost ovim supstancama.

Pacijente treba upozoriti da lijek Flutiform sadrži 2 mg alkohola (etanola) u svakoj dozi (2 inhalacije). Količina u svakoj dozi je ekvivalentna manje od 1 mL piva ili 1 mL vina. Mala količina alkohola u ovom lijeku neće imati primjetne efekte.

#### Pedijatrijska populacija

Preporučuje se redovno praćenje rasta djece koja primaju inhalacione kortikosteroide tokom dužeg vremenskog perioda. Ako je rast usporen, treba preispitati terapiju u cilju smanjenja doze inhalacionog kortikosteroida, ako je to moguće, do najniže doze kojom se održava efikasna kontrola astme. Dodatno, treba razmotriti upućivanje pacijenta dječijem pulmologu.

Mogući sistemski efekti kao što su prijavljeni za individualne komponente lijeka Flutiform uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidne karakteristike, supresiju nadbubrežne žlijezde i usporavanje rasta kod djece i adolescenata. Kod djece se mogu javiti i anksioznost, poremećaji spavanja i promjene u ponašanju, uključujući hiperaktivnost i razdražljivost (videti dio 4.8).

**Postoje ograničeni podaci o primjeni lijeka Flutiform kod djece mlađe od 5 godina. Lijek Flutiform se NE preporučuje za primjenu kod djece mlađe od 5 godina.**

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu sprovedena formalna ispitivanja interakcija lijeka Flutiform s drugim lijekovima.

Lijek Flutiform sadrži natrijum kromoglikat u količini koja nema farmakološko djelovanje. Pacijenti ne treba da prekidaju bilo kakvo liječenje koje uključuje kromoglikat.

Flutikazon propionat, individualna komponenta lijeka Flutiform, je supstrat CYP3A4. Za očekivati je da će se istovremenim liječenjem s inhibitorima CYP3A (npr. ritonavir, atazanavir, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, nelfinavir, sakvinavir, ketokonazol, telitromicin, kobicistat) povećati rizik od sistemskih neželjenih dejstava. Kombinaciju treba izbjegavati osim ako korist nadmašuje povećani rizik od

sistemskih kortikosteroidnih neželjenih dejstava, a u tom slučaju pacijente treba pratiti zbog pojave sistemskih kortikosteroidnih neželjenih dejstava.

Promjene EKG-a i/ili hipokalemija koja se može javiti usljed primjene diuretika koji ne štede kalijum (kao što su diuretici Henleove petlje ili tiazidni diuretici), mogu se akutno pogoršati usljed istovremene primjene beta agonista, naročito kada se preporučena doza beta agonista prekorači. Iako klinički značaj ovih dejstava nije poznat, savjetuje se oprez pri istovremenoj primjeni beta-agonista i diuretika koji ne štede kalijum. Derivati ksantina i glukokortikosteroidi također mogu doprinijeti mogućem hipokalemijskom dejstvu beta agonista.

Osim toga, L-Dopa, L-tiroksin, oksitocin i alkohol mogu narušiti toleranciju srca na beta-2 simpatomimetike.

Istovremeno liječenje s inhibitorima monoaminooksidaze, uključujući lijekove sličnih osobina poput furazolidona i prokarbazina mogu pokrenuti hipertenzivne reakcije.

Rizik od aritmija je povećan kod pacijenata koji istovremeno primaju anesteziju halogenim ugljikovodicima.

Istovremena primjena drugih beta-adrenergičkih lijekova može imati potencijalno aditivno dejstvo.

Hipokalemija može povećati rizik od aritmija kod pacijenata koji se liječe glikozidima digitalisa.

Formoterol fumarat, kao i druge beta-2 agoniste, treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata koji se liječe tricikličnim antidepressivima ili inhibitorima monoaminooksidaze, kao i tokom dvije sedmice nakon prestanka njihove primjene, ili drugim lijekovima za koje je poznato da produžavaju QTc interval kao što su antipsihotici (uključujući fenotiazine), kinidin, dizopiramid, prokainamid i antihistaminici. Lijekovi za koje je poznato da produžavaju QTc interval mogu povećati rizik od pojave ventrikularnih aritmija (vidjeti dio 4.4).

Ako je potrebno primijeniti dodatne adrenergičke lijekove na bilo koji način, treba ih primjenjivati s oprezom zato što se mogu pojačati farmakološko predviđeni simpatomimetički efekti formoterola.

Antagonisti beta adrenergičkih receptora (beta blokatori) i formoterol fumarat mogu inhibirati dejstvo jedan drugom ako se primjene istovremeno. Beta blokatori također mogu da izazovu težak bronhospazam kod astmatičara. Zato se pacijenti s astmom obično ne liječe beta blokatorima što uključuje i beta blokatore u obliku kapi za oči za liječenje glaukoma. Međutim, pod izvjesnim okolnostima, npr. kao što je profilaksa nakon infarkta miokarda, možda kod pacijenata s astmom neće biti prihvatljivih alternativa beta blokatorima. U tom slučaju treba razmotriti primjenu kardioselektivnih beta blokatora, mada se i oni trebaju primjenjivati s oprezom.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni flutikazon propionata i formoterol fumarata kod trudnica, primijenjenih samostalno ili istovremeno ali u posebnim inhalatorima, ili kao fiksna kombinacija lijeka Flutiform. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Primjena lijeka Flutiform se ne preporučuje tokom trudnoće i treba je razmotriti samo ako je očekivana korist za majku veća od bilo kojeg mogućeg rizika za fetus. Ako je to slučaj, onda treba primijeniti najnižu efikasnu dozu koja je potrebna za održavanje adekvatne kontrole astme.

Zbog potencijala beta agonista da utiče na kontraktilnost uterusa, primjenu lijeka Flutiform za terapiju astme tokom porođaja treba ograničiti samo na one pacijentice kod kojih korist od primjene lijeka nadmašuje rizik.

##### Dojenje

Nije poznato da li se flutikazon propionat ili formoterol fumarat izlučuju u majčino mlijeko. Rizik po dojenče se ne može isključiti. Zato odluku o tome da li prekinuti dojenje ili prekinuti/uzdržati se terapije lijekom Flutiform treba donijeti uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete i korist od terapije za ženu.

#### Plodnost

Ne postoje dostupni podaci o uticaju lijeka Flutiform na plodnost nakon njegove primjene. U studijama na životinjama nije primijećeno dejstvo na plodnost nakon primjene aktivnih supstanci pojedinačno u klinički značajnim dozama (vidjeti dio 5.3).

#### 4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Lijek Flutiform ne utiče ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

#### 4.8 Neželjena dejstva

Neželjena dejstva povezana s lijekom Flutiform tokom kliničkog razvoja su data u tabeli ispod, prema klasifikaciji sistema organa. Učestalost neželjenih dejstava je klasifikovana na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana po opadajućoj ozbiljnosti.

Klasa sistema organa	Neželjeni događaj	Učestalost
Infekcije i infestacije	Oralna kandidijaza Oralne gljivične infekcije Sinusitis	Rijetko
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiperglikemija	Rijetko
Psihijatrijski poremećaji	Poremećaji spavanja uključujući i nesanicu	Manje često
	Nenormalni snovi Agitacija	Rijetko
	Psihomotorna hiperaktivnost, anksioznost, depresija, agresija, promjene ponašanja (pretežno kod djece)	Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja Tremor Vrtoglavica	Manje često
	Disgeuzia	Rijetko
Poremećaji oka	Zamagljen vid	Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	Vertigo	Rijetko
Kardiološki poremećaji	Palpitacije Ventrikularne ekstrasistole	Manje često
	Angina pectoris Tahikardija	Rijetko
Vaskularni poremećaji	Hipertenzija	Rijetko
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Egzacerbacija astme Disfonija Iritacija grla	Manje često
	Dispneja Kašalj	Rijetko
Gastrointestinalni poremećaji	Suha usta	Manje često

	Dijareja Dispepsija	Rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Manje često
	Svrab	Rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Spazam mišića	Rijetko
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Periferni edem Astenija	Rijetko

Kao i pri drugim inhalacionim terapijama, paradoksalni bronhospazam s pogoršanjem zviždanja u grudima i kratkim dahom se može javiti odmah nakon primjene lijeka. Paradoksalni bronhospazam se mora odmah liječiti primjenom brzodjelujućeg inhalacionog bronhodilatatora. Primjena lijeka Flutiform se mora odmah prekinuti, pacijent se mora pregledati, te po potrebi uvesti alternativna terapija.

S obzirom da lijek Flutiform sadrži aktivne supstance flutikazon propionat i formoterol fumarat, mogu da se očekuju neželjena dejstva iste vrste i težine koja se javljaju pri primjeni svake od tih aktivnih supstanci. Sljedeća neželjena dejstva su povezana s primjenom flutikazon propionata i formoterol fumarata, ali nisu primijećena tokom kliničkog razvoja lijeka Flutiform:

**Flutikazon propionat:** Reakcije preosjetljivosti uključujući urtikariju, pruritus, angioedem (uglavnom na licu i orofarinksu), anafilaktičke reakcije. Mogu se javiti sistemski efekti inhalacionih kortikosteroida, naročito pri primjeni visokih doza tokom dužeg vremenskog perioda. Oni mogu uključivati Cushingov sindrom, Cushingoidni izgled, supresiju nadbubrežne žlijezde, zastoj u rastu kod djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustine kostiju, kataraktu i glaukom, kontuziju, atrofiju kože i sklonost ka infekcijama. Sposobnost adaptacije na stres može biti narušena. Opisani sistemski efekti se, međutim, mnogo manje javljaju s primjenom inhalacionih kortikosteroida nego što je to slučaj s oralnim kortikosteroidima. Produženo liječenje s visokim dozama inhalacionih kortikosteroida može rezultirati klinički značajnom supresijom nadbubrežne žlijezde i akutnom adrenalnom krizom. U periodima stresa (trauma, operacija, infekcija) može biti potrebna dodatna primjena sistemskih kortikosteroida.

**Formoterol fumarat:** Reakcije preosjetljivosti (uključujući hipotenziju, urtikariju, angioneurotski edem, pruritus, egzantem), produženje QTc intervala, hipokalemija, mučnina, mijalgija, povišeni nivoi laktata u krvi. Liječenje s beta-2 agonistima kao što je formoterol može dovesti do povećanja nivoa inzulina, slobodnih masnih kiselina, glicerola i ketonskih tijela u krvi.

Reakcije preosjetljivosti su prijavljene kod pacijenata koji su uzimali inhalacione lijekove koji sadrže natrijum kromoglikat kao aktivnu supstancu. Lijek Flutiform sadrži, kao pomoćnu supstancu, nisku koncentraciju natrijum kromoglikata, međutim nije poznato da li je pojava reakcija preosjetljivosti dozno zavisna.

U manje vjerovatnom slučaju pojave reakcije preosjetljivosti na lijek Flutiform, treba započeti standardnu terapiju za tretman bilo koje druge reakcije preosjetljivosti, koja može uključiti antihistaminike i ostalo po potrebi. Primjenu lijeka Flutiform treba odmah obustaviti i započeti alternativnu terapiju astme ako je to potrebno.

Disfonija i kandidijaza mogu se ublažiti grgljanjem i ispiranjem usta vodom ili pranjem zuba nakon primjene lijeka. Simptomatska kandidijaza može se liječiti antimikoticima za lokalnu primjenu, s tim da se liječenje lijekom Flutiform nastavlja.

#### Pedijatrijska populacija

Mogući sistemski efekti kao što su prijavljeni za individualne komponente lijeka Flutiform uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidne karakteristike, supresiju nadbubrežne žlijezde i usporavanje rasta kod djece i adolescenata. Kod djece se mogu javiti i anksioznost, poremećaji spavanja i promjene u ponašanju, uključujući hiperaktivnost i razdražljivost. Studije sprovedene s lijekom Flutiform pokazale su sličan profil sigurnosti i podnošljivosti u odnosu na monoterapiju s flutikazonom kod djece uzrasta od 5 do 12 godina i u odnosu na flutikazon/salmeterol kod djece uzrasta od 4 do 12 godina. Dugotrajno

liječenje s lijekom Flutiform tokom 24 sedmice kod 208. djece nije pokazalo nikakve naznake zaostajanja u rastu ili supresiju nadbubrežne žlijezde. Druga farmakodinamička studija sprovedena kod djece uzrasta od 5 do 12 godina pokazala je sličnu stopu rasta donjeg dijela nogu mjereno knemometrijom nakon liječenja s lijekom Flutiform u odnosu na monoterapiju flutikazonom tokom 2 sedmice.

#### Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9 Predoziranje**

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o predoziranju lijekom Flutiform; međutim, podaci o predoziranju s obje aktivne supstance pojedinačno su navedeni dole ispod:

##### Formoterol fumarat

Predoziranje formoterolom će najvjerojatnije dovesti do pretjeranih efekata tipičnih za beta-2 agoniste; u tom slučaju se mogu javiti sljedeća neželjena iskustva: angina, hipertenzija ili hipotenzija, palpitacije, tahikardija, aritmija, produženje QTc intervala, glavobolja, tremor, nervoza, grčevi u mišićima, suha usta, nesаница, umor, slabost, napadi, metabolička acidoza, hipokalemija, hiperglikemija, mučnina i povraćanje.

Tretman predoziranja formoterolom uključuje obustavu primjene lijeka i uključivanje odgovarajuće simptomatske i/ili suportivne terapije. Može se uzeti u obzir razumna upotreba blokatora kardioselektivnih beta receptora imajući u vidu da ovakav lijek može izazvati bronhospazam. Nema dovoljno dokaza da bi se potvrdilo da je dijaliza korisna u slučajevima predoziranja formoterolom. Preporučuje se kardiološko praćenje.

Ako terapiju lijekom Flutiform treba obustaviti usljed predoziranja njegovom beta agonist komponentom, potrebno je razmotriti odgovarajuću zamjensku steroidnu terapiju. Potrebno je pratiti serumske nivoe kalijuma jer se može javiti hipokalemija. Potrebno je razmotriti suplementaciju kalijumom.

##### Flutikazon propionat

Akutno predoziranje s flutikazon propionatom obično ne predstavlja klinički problem. Jedino štetno dejstvo nakon inhalacije velike količine lijeka tokom kratkog perioda je supresija funkcije ose hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Funkcija ove ose se obično oporavlja za nekoliko dana što se potvrđuje mjerenjem kortizola u plazmi. Kontrolu astme inhalacionim kortikosteroidom treba nastaviti u preporučenoj dozi.

Prijavljeni su rijetki slučajevi akutne adrenalne krize. Djeca i adolescenti mlađi od 16 godina koji uzimaju visoke doze flutikazon propionata (obično  $\geq 1000$  mikrograma dnevno) su pod posebnim rizikom. Simptomi mogu biti neodređeni (anoreksija, abdominalni bol, gubitak tjelesne težine, umor, glavobolja, mučnina, povraćanje i hipotenzija). Tipični simptomi adrenalne krize su smanjeni nivo svjesti, hipoglikemija i/ili napadi.

Nakon hronične upotrebe vrlo visokih doza može se javiti atrofija kore nadbubrežne žlijezde i supresija ose hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Može biti potrebno praćenje adrenalne rezerve. Mogući sistemski efekti uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidni izgled, supresiju nadbubrežne žlijezde, zastoj u rastu kod djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustine kostiju, kataraktu i glaukom (vidjeti dio 4.4).

U tretmanu hroničnog predoziranja može biti potrebna primjena oralnih ili sistemskih kortikosteroida u stresnim situacijama. Sve pacijente za koje se smatra da su hronično predozirani treba liječiti sistemskim kortikosteroidima, kao da su steroidno zavisni, primjenom odgovarajuće doze održavanja. Nakon stabilizacije, liječenje treba nastaviti inhalacionim kortikosteroidom u dozi preporučenoj za kontrolu simptoma.

## 5 FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: lijekovi za opstruktivne bolesti disajnih puteva, adrenergici u kombinaciji s kortikosteroidima ili drugim lijekovima, osim antiholinergicima

ATC oznaka: R03AK11

#### Mehanizam djelovanja i Farmakodinamički efekti

Lijek Flutiform sadrži flutikazon propionat i formoterol fumarat. Mehanizmi djelovanja individualnih komponenti su opisani u nastavku. Ove aktivne supstance predstavljaju dvije klase lijekova (sintetski kortikosteroid i dugodjelujući agonist beta-2 adrenergičkih receptora) i kao i druge kombinacije inhalacionih kortikosteroida i dugodjelujućih agonista beta-2 adrenergičkih receptora, ostvaruju aditivne efekte u smislu smanjenja egzacerbacija astme.

#### Flutikazon propionat

Flutikazon propionat je sintetički, trifluorinisani glukokortikoid s potentnom antiinflamatornom aktivnošću u plućima, kada se daje inhalacijom. Flutikazon propionat smanjuje simptome i egzacerbacije astme s manje neželjenih dejstava u poređenju sa sistemski primijenjenim kortikosteroidima.

#### Formoterol fumarat

Formoterol fumarat je dugodjelujući selektivni agonist beta-2 adrenergičkih receptora. Inhalirani formoterol fumarat djeluje lokalno u plućima kao bronhodilatator. Bronhodilatatorno dejstvo počinje brzo, unutar 1-3 minute i traje najmanje 12 sati nakon jednokratne doze.

#### Flutiform

U 12-sedmičnim kliničkim ispitivanjima na odraslima i adolescentima, dodavanje formoterola flutikazon propionatu je poboljšalo simptome astme i plućnu funkciju i smanjilo egzacerbacije. Terapijski efekat lijeka Flutiform premašuje onaj samostalno primijenjenog flutikazon propionata. Ne postoje dugoročni uporedni podaci za lijek Flutiform i flutikazon propionat.

U 8-sedmičnom kliničkom ispitivanju dejstvo lijeka Flutiform na plućnu funkciju je u najmanju ruku bilo jednako dejstvu kombinacije flutikazon propionata i formoterol fumarata, primijenjenih u odvojenim inhalatorima. Ne postoje dugoročni uporedni podaci za lijek Flutiform i flutikazon propionat i formoterol fumarat. U 12-mjesečnim ispitivanjima koja su uključila odrasle i adolescente nije bilo znakova slabljenja terapijskih efekata lijeka Flutiform.

Zabilježeni su dozno zavisni trendovi odgovora na lijek Flutiform uzimajući simptome astme kao mjerilo efikasnosti, s povećanjem koristi od visokih u poređenju s niskim dozama lijeka Flutiform kod pacijenata s vrlo teškom astmom.

#### Pedijatrijska populacija

U 12-sedmičnoj duplo slijepoj studiji, 512. djece uzrasta od 5 do 11 godina bilo je randomizirano lijekom Flutiform (2 inhalacije od 50/5 mikrograma, dva puta dnevno), flutikazonom/salmeterolom ili monoterapijom flutikazonom. Lijek Flutiform (2 inhalacije od 50/5 mikrograma, dva puta dnevno) se pokazao superiornijim u odnosu na monoterapiju flutikazonom i neinferiornim u odnosu na

flutikazon/salmeterol s obzirom na promjenu u odnosu na početnu vrijednost volumena izdahnutog zraka tokom prve sekunde prisilnog izdisanja (eng. *Forced Expiratory Volume in the 1st second*, FEV1), mjenog prije i nakon primjene lijeka tokom 12 sedmica i s obzirom na PIK za FEV1 mjenog unutar 4 sata od primjene lijeka u 12. sedmici. Lijek Flutiform (2 inhalacije od 50/5 mikrograma, dva puta dnevno) nije bio superiorniji u odnosu na monoterapiju flutikazonom po pitanju promjene FEV1 mjenog prije primjene lijeka tokom 12-sedmičnog liječenja, ali je bio neinferoran u odnosu na flutikazon/salmeterol u ovoj krajnjoj tački.

U drugoj 12-sedmičnoj studiji na pedijatrijskoj populaciji koja je uključivala i 6-mjesečnu produženu fazu ispitivanja, 210. djece uzrasta od 4 do 12 godina je primalo dozu održavanja lijeka Flutiform (2 inhalacije od 50/5 mikrograma, dva puta dnevno) ili flutikazon/salmeterol. Lijek Flutiform (2 inhalacije od 50/5 mikrograma, dva puta dnevno) je bio neinferoran u odnosu na flutikazon/salmeterol. 205 pacijenata je nakon toga završilo 6-mjesečnu produženu fazu tokom koje su primali lijek Flutiform (2 inhalacije od 50/5 mikrograma, dva puta dnevno). Lijek Flutiform se pokazao sigurnim i dobro podnošljivim.

## 5.2 Farmakokinetičke karakteristike

### Flutikazon propionat

#### *Apsorpcija*

Nakon inhalacije, sistemska apsorpcija flutikazon propionata se odvija većinom u plućima i pokazano je da je linearno zavisna od doze u doznom rasponu od 500 do 2000 mikrograma. Apsorpcija je inicijalno brza, a zatim produžena.

Objavljene studije s primjenom oralnog oblika s flutikazon propionatom su pokazale da je apsolutna oralna sistemska bioraspoloživost flutikazon propionata zanemarljiva (<1%) usljed nekompletne apsorpcije iz gastrointestinalnog trakta i opsežnog metabolizma prvog prolaza.

#### *Distribucija*

Nakon intravenske primjene, flutikazon propionat se opsežno distribuira u tijelu. Inicijalna faza dispozicije za flutikazon propionat je brza i u skladu s njegovom velikom liposolubilnošću i afinitetom vezivanja za tkiva. Volumen distribucije je u prosjeku 4,2 L/kg. Procenat flutikazon propionata koji se veže za proteine u humanoj plazmi je prosječno 91%. Flutikazon propionat se slabo i reverzibilno veže za eritrocite i ne veže se značajno za humani transkordin.

#### *Biotransformacija*

Ukupni klirens flutikazon propionata je visok (u prosjeku 1.093 mL/min) s ukupnim bubrežnim klirensom od manje nego 0,02%. Vrlo visoka stopa klirensa ukazuje na obiman hepatski klirens. Jedini cirkulišući metabolit koji je detektovan kod ljudi je 17 $\beta$ -karboksilna kiselina, derivat flutikazon propionata, koja se formira putem podfamilije (CYP 3A4) izoforme citohroma P450 3A4. *In vitro* ovaj metabolit je pokazao da ima manji afinitet (približno 1/2000) za glukokortikoidni receptor citozola humanih pluća u odnosu na nepromijenjen lijek. Drugi metaboliti koji su detektovani *in vitro* koristeći humane ćelije hepatoma nisu detektovani kod ljudi.

#### *Eliminacija*

87-100% oralne doze se izlučuje fecesom, do 75% kao nepromijenjeni lijek. Prisutan je također i neaktivni glavni metabolit.

Nakon intravenske primjene, flutikazon propionat pokazuje polieksponecijalnu kinetiku i ima terminalni poluživot eliminacije od približno 7,8 sati. Manje od 5% radioaktivno označene doze se izlučuje urinom kao metaboliti, a ostatak se izlučuje fecesom kao nepromijenjen lijek i metaboliti.

### Formoterol fumarat

Podaci o farmakokinetici formoterola u plazmi su prikupljeni od zdravih dobrovoljaca nakon inhalacije doza viših od preporučenog opsega doziranja i od HOBP pacijenata nakon inhalacije terapijskih doza.

#### *Apsorpcija*

Nakon inhalacije pojedinačne doze od 120 mikrograma formoterol fumarata od strane zdravih dobrovoljaca, formoterol se brzo apsorbirao u plazmu, dostižući maksimalnu koncentraciju od 91,6 pikograma/mL u roku od 5 minuta od inhalacije. Kod HOBP pacijenata koji su liječeni 12 sedmica s formoterol fumaratom u dozi od 12 ili 24 mikrograma dva puta dnevno, plazma koncentracije formoterola su bile u rasponu od 4,0 do 8,9 pikograma/mL odnosno 8,0 do 17,3 pikograma/mL, nakon 10 minuta, 2 sata, i 6 sati nakon inhalacije.

Studije koje su ispitivale kumulativno izlučivanje formoterola i/ili njegovih (R,R) i (S,S)- enantiomera urinom, nakon inhalacije suhog praška (12 - 96 mikrograma) ili aerosolnih formulacija (12 - 96 mikrograma), su pokazale da se apsorpcija povećava linearno s dozom.

Nakon 12 sedmica primjene 12 mikrograma ili 24 mikrograma formoterol praška dva puta dnevno, izlučivanje urinom nepromijenjenog formoterola se povećalo za 63 - 73% kod odraslih pacijenata s astmom, za 19 - 38% kod odraslih pacijenata s HOPB i za 18 - 84% kod djece, ukazujući na umjerenu i samoograničavajuću akumulaciju formoterola u plazmi nakon ponovljenog doziranja.

#### *Distribucija*

Vezivanje formoterola za proteine plazme je 61 - 64% (34% se primarno veže za albumin).

Mjesta vezivanja nisu zasićena pri terapijskim dozama. Koncentracije formoterola koje su korištene za procjenu vezivanja za proteine plazme bile su veće od onih koje su dostignute u plazmi nakon inhalacije jednokratne doze od 120 mikrograma.

#### *Biotransformacija*

Formoterol se primarno eliminiše metabolizmom. Direktna glukuronidacija predstavlja glavni put biotransformacije, a O-demetilacija praćena glukuronidacijom drugi put. Manji putevi uključuju sulfatnu konjugaciju formoterola i deformilaciju praćenu sulfatnom konjugacijom. Višestruki izoenzimi katalizuju glukuronidaciju (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 i 2B15) i O-demetilaciju (CYP 2D6, 2C19, 2C9 i 2A6) formoterola tako da je potencijal za metaboličku interakciju lijek-lijek posljedično nizak. Formoterol nije inhibirao izoenzime citohroma P450 u terapijski relevantnim koncentracijama. Kinetika formoterola je slična nakon jednokratne i nakon ponovljene primjene, ukazujući na to da nema autoindukcije ili inhibicije metabolizma.

#### *Eliminacija*

Kod astmatičnih pacijenata i pacijenata s HOBP, koji su liječeni 12 sedmica s 12 ili 24 mikrograma formoterol fumarata, primijenjenog dva puta dnevno, u urinu je nađeno približno 10% odnosno 7% doze u obliku nepromijenjenog formoterola. Kod astmatične djece, nakon višestrukog doziranja 12 i 24 mikrograma, u urinu je nađeno približno 6% doze u obliku nepromijenjenog formoterola. (R,R) i (S,S) enantiomeri su činili 40% odnosno 60% nepromijenjenog formoterola nađenog u urinu, nakon primjene jednokratne doze (12 do 120 mikrograma) kod zdravih dobrovoljaca i nakon jednokratnih i ponovljenih doza kod pacijenata s astmom.

Nakon primjene jednokratne oralne doze <sup>3</sup>H-formoterola, 59 - 62% doze je nađeno u urinu i 32 - 34% u fecesu. Bubrežni klirens formoterola je 150 mL/min.

Nakon inhalacije, kinetika formoterola u plazmi i stopa urinarnog izlučivanja kod zdravih dobrovoljaca ukazivala je na dvofaznu eliminaciju, s terminalnim poluživotom eliminacije (R,R) i (S,S) enantiomera od 13,9 odnosno 12,3 sati. Pik izlučivanja se javlja brzo, u okviru 1,5 sata.

Približno 6,4 - 8% doze je nađeno u urinu kao nepromijenjeni formoterol, s udjelom (R,R) i (S,S) enantiomera od 40% odnosno 60%.

#### Lijek Flutiform - (kombinacija flutikazon propionat/formoterol fumarat)

Brojne studije su ispitivale farmakokinetičke karakteristike flutikazon propionata i formoterol fumarata iz lijeka Flutiform u poređenju s pojedinačnim komponentama, koje su davane zajedno ili odvojeno.

Postoji visoka varijabilnost u okviru i među farmakokinetičkim studijama. Međutim, generalno postoji trend manje sistemske izloženosti flutikazonu i formoterolu iz fiksne kombinacije flutikazon propionata i formoterol fumarata nego iz pojedinačnih komponenti danih zajedno.

Farmakokinetička ekvivalentnost lijeka Flutiform i njegovih pojedinačnih komponenti nije utvrđena. Dugoročni uporedni podaci lijeka Flutiform i flutikazon propionata i formoterol fumarata nisu dostupni (vidjeti dio 5.1).

#### *Apsorpcija*

##### Lijek Flutiform - flutikazon propionat

Nakon inhalacije jednokratne doze od 250 mikrograma flutikazon propionata oslobođene iz 2 potiska lijeka Flutiform 125 mikrograma/5 mikrograma od strane zdravih dobrovoljaca, flutikazon propionat se brzo apsorbirao u plazmu, dostižući srednji maksimum koncentracije u plazmi od 32,8 pikograma u toku 45 minuta od inhalacije. Kod astmatičnih pacijenata koji su primili jednokratne doze od 100 mikrograma/10 mikrograma (2 potiska lijeka Flutiform 50 mikrograma/5 mikrograma) i 250 mikrograma/10 mikrograma (2 potiska lijeka Flutiform 125 mikrograma/5 mikrograma) flutikazon propionata iz lijeka Flutiform, srednji maksimumi koncentracija u plazmi od 15,4 pikograma/mL i 27,4 pikograma/mL su postignuti unutar 20 minuta odnosno 30 minuta.

U studijama primjene višestrukih doza kod zdravih dobrovoljaca, doze lijeka Flutiform od 100 mikrograma/10 mikrograma, 250 mikrograma/10 mikrograma i 500 mikrograma/20 mikrograma su rezultirale srednjim maksimumima koncentracija flutikazona u plazmi od 21,4, 25,9 do 34,2 odnosno 178 pikograma/mL. Podaci za doze 100 mikrograma/10 mikrograma i 250 mikrograma/10 mikrograma su generisani korištenjem inhalatora bez komore za disanje, a podaci za dozu od 500 mikrograma/20 mikrograma su generisani korištenjem inhalatora s komorom za disanje. Upotreba **AeroChamber Plus®** komore za disanje povećava srednju sistemsku (što je jednako plućnoj apsorpciji) biološku raspoloživost flutikazona za 35% kod zdravih dobrovoljaca u poređenju s primjenom lijeka Flutiform samo putem inhalatora.

##### Lijek Flutiform - formoterol fumarat

Nakon jednokratne doze lijeka Flutiform kod zdravih dobrovoljaca, doza od 20 mikrograma formoterol fumarata iz 2 potiska lijeka Flutiform 250 mikrograma/10 mikrograma rezultirala je u srednjem maksimumu koncentracije formoterola u plazmi od 9,92 pikograma/mL u okviru 6 minuta od inhalacije. Nakon primjene višestrukih doza, 20 mikrograma formoterol fumarata iz 2 potiska lijeka Flutiform 250 mikrograma/10 mikrograma rezultirala je u srednjem maksimumu koncentracije formoterola u plazmi od 34,4 pikograma/mL.

Upotreba **AeroChamber Plus®** komore za disanje smanjuje srednju sistemsku biološku raspoloživost formoterola za 25% kod zdravih dobrovoljaca u poređenju s primjenom lijeka Flutiform samo putem inhalatora. To je vjerovatno zbog smanjenja apsorpcije iz gastrointestinalnog trakta kada se koristi komora za disanje, poništavajući očekivano odgovarajuće povećanje plućne apsorpcije.

#### *Distribucija*

Trenutno nema informacija specifičnih za vezanje flutikazon propionata ili formoterol fumarata iz lijeka Flutiform za proteine plazme.

#### *Biotransformacija*

Trenutno nema podataka o metabolizmu flutikazon propionata ili formoterol fumarata iz inhaliranog lijeka Flutiform.

#### *Eliminacija*

##### Flutikazon propionat

Nakon inhalacije flutikazon propionata iz 2 potiska lijeka Flutiform 250 mikrograma/10 mikrograma, terminalni poluživot eliminacije flutikazon propionata je približno 14,2 sata.

##### Formoterol fumarat

Nakon inhalacije formoterol fumarata iz 2 potiska lijeka Flutiform 250 mikrograma/10 mikrograma, terminalni poluživot eliminacije formoterol fumarata je približno 6,5 sati. Manje od 2% jednokratne doze formoterol fumarata iz lijeka Flutiform se izlučuje urinom.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Toksičnost flutikazon propionata i formoterol fumarata primijećena u ispitivanjima na životinjama, kada su oni primijenjeni u kombinaciji ili odvojeno, uključivala je uglavnom efekte povezane s pretjeranom farmakološkom aktivnošću. Efekti na kardiovaskularni sistem povezani s primjenom formoterola

uključivali su hiperemiju, tahikardiju, aritmije i lezije miokarda. Nije primijećeno povećanje toksičnosti, niti je bilo neočekivanih nalaza nakon primjene kombinacije.

Reproduktivne studije na pacovima i zečevima s lijekom Flutiform potvrdile su poznate embrio-fetalne efekte dvije pojedinačne komponente uključujući zastoje fetalnog rasta, nekompletnu osifikaciju, smrt embriona, rascjep nepca, edem i varijacije u skeletu. Ovi efekti su viđeni pri nižoj izloženosti od one koja se očekuje primjenom maksimalnih kliničkih preporučenih doza. Nešto smanjena fertilitet je primijećena kod mužjaka pacova pri vrlo visokoj sistemskoj izloženosti formoterolu.

Ni za formoterol fumarat ni za flutikazon propionat nije utvrđeno da su genotoksični u standardnim in vitro i in vivo ispitivanjima, kada su ispitivani pojedinačno. Nisu sprovedene studije karcinogenosti s njihovom kombinacijom. Nije utvrđen karcinogeni potencijal za flutikazon propionat. Neznatno povećanje incidence benignih tumora je primijećeno u reproduktivnom traktu ženki miševa i pacova nakon primjene formoterola. Ovaj efekat se posmatra kao efekat klase kod glodara nakon duge izloženosti visokim dozama beta-2 agonista i ne sugerira bilo kakav potencijalni rizik od karcinogenosti kod ljudi.

Neklinička ispitivanja s HFA 227 su pokazala da nema posebnog rizika za ljude na osnovu studija toksičnosti, genotoksičnosti, karcinogenosti i reproduktivne toksičnosti ponovljenih doza.

## **6 FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

Natrijum kromoglikat  
Etanol, bezvodni  
Apafluran HFA 227

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok trajanja**

2 godine.

Rok trajanja poslije prvog otvaranja: 3 mjeseca nakon otvaranja kesice.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 25 °C. Ne čuvati u frižideru i ne zamrzavati. Ako je inhalator izložen uslovima zamrzavanja, pacijent se mora savjetovati da inhalator ugrije na sobnu temperaturu 30 minuta i tada ponovo pripremi inhalator za upotrebu (vidjeti dio 4.2).

Spremnik sadrži tečnost pod pritiskom. Ne izlagati temperaturama iznad 50 °C. Ne bušiti ga, ne lomiti i ne paliti, čak i kada izgleda da je prazan.

### **6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Inhalator je bijele boje sa sivim integrisanim indikatorom doza i svijetlo sivim poklopcem nastavka za usta. Suspenzija se nalazi u aluminijumskom spremniku pod pritiskom opremljenim standardnim ventilom za doziranje. Ovaj spremnik je umetnut u inhalator opremljen poklopcem nastavka za usta (oboje izrađeno od polipropilena) i s integrisanim indikatorom doza koji pokazuje broj preostalih potisaka. Svaki spremnik daje 120 potisaka. Inhalator se nalazi u kesici od aluminijumske laminatne folije i upakovan je u kartonsku kutiju.

Veličina pakovanja: 1 inhalator (120 potisaka) u kesici, u kutiji.

### **6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

Za detaljna uputstva o primjeni lijeka vidjeti dio 4.2.

Bilo koji neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu s lokalnim propisima.

## **6.7 Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## **7 NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)**

Mundipharma DC B.V., Leusderend 16, 3832 RC Leusden, Nizozemska

## **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)**

Mundipharma DC B.V., Leusderend 16, 3832 RC Leusden, Nizozemska

## **NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

„MEDIS INTERNATIONAL“ d.o.o. Sarajevo, Ahmeta Muratbegovića 2, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

## **8 BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Flutiform 50 mikrograma/5 mikrograma po potisku, suspenzija za inhaliranje pod pritiskom:

04-07.3-2-653/23 od 27.06.2024. godine

Flutiform 125 mikrograma/5 mikrograma po potisku, suspenzija za inhaliranje pod pritiskom:

04-07.3-2-654/23 od 27.06.2024. godine

Flutiform 250 mikrograma/10 mikrograma po potisku, suspenzija za inhaliranje pod pritiskom:

04-07.3-2-655/23 od 27.06.2024. godine

## **9 DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

27.06.2024. godine