

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Foster 200 mikrogramov/6 mikrogramov na sprožitev inhalacijska raztopina pod tlakom

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerek (iz ventila) vsebuje:

200 mikrogramov beklometazondipropionata in 6 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata. To ustreza dostavljenemu odmerku (iz sprožilca), ki vsebuje 177,7 mikrograma beklometazondipropionata in 5,1 mikrograma formoterolijevega fumarata dihidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

inhalacijska raztopina pod tlakom

Vsebnik vsebuje brezbarvno do rumenkasto raztopino.

Vsebniki so vstavljeni v plastični sprožilnik z vgrajenim ustnikom in opremljeni z zaščitno zaporko.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Foster je indicirano za redno zdravljenje astme, kadar je primerna uporaba kombiniranega zdravila (inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta₂):

- pri bolnikih, neustrezno urejenih z inhalacijskimi kortikosteroidi in inhalacijskim hitro delujočim agonistom adrenergičnih receptorjev beta₂, uporabljenim "po potrebi" ali
- pri bolnikih, ki so že ustrezno urejeni z inhalacijskimi kortikosteroidi in dolgodelujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂.

Zdravilo Foster je indicirano pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Foster ni namenjeno za začetno vodenje astme. Odmerjanje zdravila Foster je individualno in ga je treba prilagoditi resnosti bolezni, kar je treba upoštevati pri uvedbi zdravljenja s kombiniranim zdravilom in pri prilagajanju odmerka. Če bolnik potrebuje kombinacijo odmerkov, ki je drugačna od tiste v kombiniranem inhalatorju, je treba predpisati ustrezne odmerke agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ in/ali kortikosteroidov v ločenih inhalatorjih.

Beklometazondipropionat je v zdravilu Foster v obliki izredno majhnih delcev, zato je njegov učinek močnejši kot učinek formulacij beklometazondipropionata, v katerih le-ta ni porazdeljen v izredno majhnih delcih (100 mikrogramov beklometazondipropionata v izredno majhnih delcih v zdravilu Foster ustreza 250 mikrogramom beklometazondipropionata v formulacijah, v katerih le-ta ni v izredno majhnih delcih), zato mora biti celotni dnevni odmerek beklometazondipropionata, apliciranega v obliki zdravila Foster, manjši kot celotni dnevni odmerek beklometazondipropionata, apliciranega v formulacijah, ki beklometazondipropionata ne vsebuje v izredno majhnih delcih.

To je treba upoštevati, kadar bolnik preide iz formulacije beklometazondipropionata, ki ni v izredno majhnih delcih, na zdravilo Foster – odmerek beklometazondipropionata mora biti v takšnem primeru manjši in ga boste morali prilagoditi individualnim potrebam bolnikov.

Priporočila za odmerjanje pri odraslih, starih 18 let in več:

Dve inhalaciji dvakrat na dan.

Največji dnevni odmerek so štiri inhalacije.

Zdravilo Foster 200/6 se sme uporabljati le za vzdrževalno zdravljenje. Za vzdrževalno in olajševalno zdravljenje je na voljo manjša jakost (zdravilo Foster 100/6).

Bolnikom je treba svetovati, naj imajo za primer rešilnega zdravljenja vedno pri sebi ločen kratkodelujoči bronhodilatator.

Zdravnik mora zaradi zagotavljanja optimalnega odmerjanja zdravila Foster bolnika redno spremljati. Odmerjanje se lahko spremeni le na podlagi zdravniškega nasveta. Odmerek je treba titrirati do najmanjšega odmerka, ki učinkovito obvladuje simptome. Ko so simptomi dolgoročno urejeni z najmanjšim priporočenim odmerkom, lahko naslednji korak vključuje poskus zdravljenja samo z inhalacijskim kortikosteroidom.

Zdravila Foster 200/6 **se ne sme uporabljati za stopenjsko zmanjševanje zdravljenja**; za takšno zmanjševanje je na voljo zdravilo z manjšo vsebnostjo beklometazondipropionata v istem inhalatorju (zdravilo Foster 100/6 mikrogramov).

Bolnikom je treba svetovati, da morajo zdravilo Foster uporabljati vsak dan, tudi če nimajo simptomov.

Posebne skupine bolnikov

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagoditi.

Podatkov o uporabi zdravila Foster pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic ni (glejte poglavje 5.2).

Priporočila za odmerjanje pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let:

Zdravila Foster 200/6 se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Način uporabe

Zdravilo Foster je namenjeno samo za inhaliranje.

Da bo aplikacija zdravila ustrezna, mora zdravnik ali drugi zdravstveni delavec bolniku pokazati pravilno uporabo inhalatorja. Pravilna uporaba inhalatorja z določenim odmerkom pod tlakom je nujna za uspešno zdravljenje. Bolniku je treba svetovati, naj natančno prebere Navodilo za uporabo in upošteva vse smernice za uporabo navedene v navodilu.

Inhalator zdravila Foster je opremljen s števcem, ki je na zadnji strani inhalatorja in kaže, koliko odmerkov je še ostalo. Pri inhalatorju s 120 odmerki vsak bolnikov pritisk na vsebnik sprosti vdih zdravila, števec pa se pomakne za eno navzdol. Pri inhalatorju s 180 odmerki se z vsakim bolnikovim pritiskom na vsebnik števec malo zasuče, število preostalih vdihov pa je prikazano v intervalih po 20. Bolnikom je treba naročiti, naj pazijo, da jim inhalator ne pade iz rok, ker to lahko povzroči odštevanje števca.

Preverjanje inhalatorja

Pred prvo uporabo inhalatorja ali v primeru, da inhalator ni bil uporabljen 14 dni ali več, mora bolnik preveriti, če inhalator deluje pravilno (sprožitev enega odmerka v zrak). Po prvem preverjanju inhalatorja mora števec kazati 120 ali 180.

Uporaba inhalatorja

Če je bil inhalator izpostavljen hudemu mrazu, ga mora bolnik pred uporabo nekaj minut greti z rokami. Nikdar ga naj ne ogreva z umetnimi sredstvi.

Če je le mogoče, naj bolnik med vdihavanjem iz inhalatorja stoji ali vzravnano sedi.

1. Bolnik mora z ustnika odstraniti zaščitno zaporko in preveriti, da je ustnik čist, da ni zaprašen ali umazan in da je brez kakšnih tujih delcev.
2. Bolnik mora, kolikor je le mogoče, čim počasneje in čim bolj globoko izdihniti.
3. Bolnik mora držati inhalator navpično, tako da je njegovo telo obrnjeno navzgor. Z ustnicami mora objeti ustnik, vendar ga ne sme ugrizniti.
4. Istočasno mora bolnik počasi in globoko vdihniti skozi usta. Potem, ko začne vdihavati, mora pritisniti vrh inhalatorja navzdol, da bo sprostil en vdih.
5. Bolnik mora zadržati dih, kolikor dolgo ga lahko, nato mora vzeti inhalator iz ust in počasi izdihniti. Bolnik ne sme izdihniti v inhalator.

Za vdihanje dodatnega vdiha mora bolnik približno pol minute držati inhalator navpično in ponoviti korake od 2 do 5.

POMEMBNO: Bolnik korakov od 2 do 5 ne sme opraviti prehitro.

Po uporabi mora bolnik inhalator zapreti z zaščitno zaporko in preveriti števec odmerkov.

Bolniku je treba naročiti, naj si priskrbi nov inhalator, ko števec odmerkov ali kazalnik kaže številko 20. Ko števec pokaže 0, mora bolnik inhalator prenehati uporabljati, saj morebitni preostali vdih v njem morda ne bodo zadoščali za poln odmerek.

Če se po inhalaciji pojavi meglica iz inhalatorja ali ustnih kotov, je treba postopek ponoviti od 2. koraka dalje.

Bolniki s šibkimi rokami bodo inhalator morda lažje držali z obema rokama. V ta namen je treba kazalca položiti na vrh, palca pa na spodnji del inhalatorja.

Po inhalaciji si morajo bolniki splakniti usta z vodo, vodo grgrati ali si umiti zobe (glejte poglavje 4.4).

Vsebnik je pod tlakom. Bolnikom morate svetovati, da ga ne izpostavljajo temperaturam nad 50 °C in da vsebnika pod tlakom ne smejo prebosti.

Čiščenje

Bolnikom morate svetovati, naj natančno preberejo navodilo o čiščenju v Navodilu za uporabo. Za redno čiščenje inhalatorja je treba odstraniti zaporko z ustnika ter ustnik zunaj in znotraj obrisati s suho krpo. **Kovinskega vsebnika se ne sme odstraniti s sprožilnika, za čiščenje ustnika pa se ne sme uporabiti vode ali kakšne druge tekočine.**

Bolniki, ki sprožitev aerosola težko uskladijo z vdihom, lahko uporabijo nastavek za inhaliranje AeroChamber Plus. Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra jih morajo seznaniti s pravilno uporabo inhalatorja in nastavka za inhaliranje ter skrbjo zanj. Treba je preveriti tudi njihovo tehniko uporabe in s tem zagotoviti optimalno dostavo inhaliranega zdravila v pljuča. Tega lahko bolniki, ki uporabljajo nastavek za inhaliranje AeroChamber Plus, dosežejo z enim neprekinjenim počasnim in globokim vdihom skozi nastavek, brez kakršnegakoli presledka med sprožitvijo in vdihom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Foster je treba previdno uporabljati (to lahko vključuje spremljanje) pri bolnikih z motnjami srčnega ritma, zlasti z atrioventrikularnim blokom tretje stopnje ali tahiaritmijami, idiopatsko subvalvularno aortno stenozo, hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo, ishemično boleznijo srca, hudim srčnim popuščanjem, hudo arterijsko hipertenzijo ali anevrizmo.

Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov z znanim ali domnevnim podaljšanjem intervala QTc, bodisi prirojenim ali povzročenim z zdravili (QTc > 0,44 sekunde). Formoterol sam lahko podaljša interval QTc.

Zdravilo Foster je treba uporabljati previdno tudi pri bolnikih s tirotoksikozo, s sladkorno boleznijo, s feokromocitomom in z nezdravljeno hipokaliemijo.

Zdravljenje z agonistom adrenergičnih receptorjev beta₂ lahko povzroči potencialno resno hipokaliemijo. Posebna previdnost je priporočljiva pri hudi astmi, ker hipoksija lahko stopnjuje ta učinek. Hipokaliemijo lahko stopnjuje tudi sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo hipokaliemijo, npr. s ksantinskimi derivati, steroidi in diuretiki (glejte poglavje 4.5). Previdnost je prav tako priporočljiva pri nestabilni astmi, pri kateri lahko bolnik uporablja številne "rešilne" bronhodilatatorje. V takšnih okoliščinah je priporočljivo spremljati koncentracijo kalija v serumu.

Inhaliranje formoterola lahko zviša koncentracijo glukoze v krvi. Zato je treba pri bolnikih s sladkorno boleznijo natančno spremljati vrednost glukoze v krvi.

Če je predvidena anestezija s halogeniranimi anestetiki, je treba poskrbeti, da bolnik zdravila Foster ne dobi vsaj 12 ur pred začetkom anestezije, saj obstaja tveganje za motnje srčnega ritma.

Tako kot vsa inhalacijska zdravila s kortikosteroidi je treba tudi zdravilo Foster uporabljati previdno pri bolnikih z aktivno ali mirujočo pljučno tuberkulozo ter glivičnimi ali virusnimi okužbami dihal.

Priporočljivo je, da zdravljenja z zdravilom Foster ne končate nenadoma.

Če bolnik ugotovi, da zdravljenje ni učinkovito, mora poiskati zdravniško pomoč. Povečanje uporabe "rešilnih" bronhodilatatorjev kaže na slabšanje osnovne bolezni in zahteva ponovno oceno zdravljenja astme. Nenadno in napredujoče slabšanje urejenosti astme je lahko smrtno nevarno, bolnik mora nujno poiskati zdravniško pomoč. Upoštevati je treba možnost povečanja odmerjanja inhalacijskih ali peroralnih kortikosteroidov ali uvedbo antibiotičnega zdravljenja, če obstaja sum na okužbo.

Zdravila Foster bolnikom ne smete uvesti med poslabšanjem, v primeru značilnega poslabšanja ali akutnega slabšanja astme. Med zdravljenjem z zdravilom Foster se lahko pojavijo resni, z astmo povezani neželeni učinki in poslabšanja. Bolnikom je treba svetovati, naj zdravljenje nadaljujejo tudi v primeru, če simptomi astme niso pod nadzorom ali se po uvedbi zdravila Foster poslabšajo, a naj hkrati poiščejo zdravniško pomoč.

Tako kot pri zdravljenju z drugimi inhalacijskimi zdravili se lahko po uporabi zdravila Foster pojavi paradoksn bronhospazem s takojšnjim poslabšanjem kratke sape in piskajočega dihanja. To stanje je treba nemudoma zdraviti s hitro delujočim inhalacijskim bronhodilatatorjem. Uporabo zdravila Foster je v tem primeru treba takoj prekiniti, bolnika pregledati in uvesti drugo zdravljenje, če je potrebno.

Zdravila Foster ne smete uporabiti kot prvo terapijo obvladovanja astme.

Bolnikom je treba svetovati, da morajo imeti za zdravljenje akutnih napadov astme vedno pri sebi hitro delujoči bronhodilatator.

Bolnike je treba opozoriti, da morajo zdravilo Foster uporabljati vsak dan, kot je predpisano, tudi če nimajo simptomov.

Ko so simptomi astme obvladovani, je treba razmisliti o postopnem zmanjševanju odmerka zdravila Foster. Pomembno je, da bolnike med zmanjševanjem odmerka redno spremljate. Uporabljati je treba najmanjši še učinkovit odmerek zdravila Foster (na voljo je zdravilo Foster z nižjim odmerkom 100/6, glejte tudi poglavje 4.2).

Pri vseh inhalacijskih kortikosteroidih se lahko pojavijo sistemski učinki, zlasti ob dolgotrajni uporabi velikih odmerkov. Ti učinki so veliko manj verjetni med uporabo inhalacijskih kortikosteroidov kot med uporabo peroralnih kortikosteroidov. Med možnimi sistemskimi učinki so: Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, supresija nadledvičnih žlez, zmanjšanje mineralne gostote kosti, zaviranje rasti pri otrocih in mladostnikih, katarakta in glavkom ter redkeje vrsta psiholoških in vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresijo (zlasti pri otrocih).

Bolnike morate zato redno spremljati in odmerek inhalacijskega kortikosteroida zmanjšati do najmanjšega odmerka, s katerim je mogoče astmo učinkovito obvladovati.

Podatki o farmakokinetiki posamičnega odmerka (glejte poglavje 5.2) so pokazali, da uporaba zdravila Foster z nastavkom za inhaliranje Aerochamber Plus v primerjavi z uporabo standardnega inhalatorja ne poveča celotne sistemske izpostavljenosti formoterolu, sistemsko izpostavljenost beklometazon-17-monopropionatu pa zmanjša. Ob tem se poveča količina nespremenjenega beklometazondipropionata, ki iz pljuč doseže sistemski obtok. A ker se celotna sistemska izpostavljenost

beklometazondipropionatu in njegovemu aktivnemu presnovku ne spremeni, se med uporabo zdravila Foster z omenjenim nastavkom za inhaliranje ne poveča tveganje sistemskih učinkov.

Dolgotrajno zdravljenje z velikimi odmerki inhalacijskih kortikosteroidov lahko povzroči supresijo nadledvičnih žlez in povzroči akutno adrenalno krizo. Posebej ogroženi so lahko otroci, mlajši od 16 let, ki jemljejo/inhalirajo odmerke beklometazondipropionata, večje od priporočenih. Med dejavniki, ki lahko sprožijo akutno adrenalno krizo, so poškodbe, operacije, okužbe in vsako hitro zmanjšanje odmerka. Simptomi so običajno nejasni – med njimi so lahko anoreksija, bolečine v trebuhu, zmanjšanje telesne mase, utrujenost, glavobol, navzeja, bruhanje, hipotenzija, motnje zavesti, hipoglikemija in konvulzije. Med obdobji stresa ali ob načrtovanem kirurškem posegu pride v poštev dodatna zaščita s sistemskimi kortikosteroidi.

Pri prehodu bolnikov na zdravljenje z zdravilom Foster je potrebna previdnost, zlasti če je mogoče domnevati, da je delovanje nadledvičnih žlez zaradi predhodnega sistemskega zdravljenja s steroidi prizadeto.

Bolnike, ki s peroralnih kortikosteroidov preidejo na inhalacijske, lahko še dolgo ogroža zmanjšanje adrenalne rezerve. Ogroženi so lahko tudi bolniki, ki so v preteklosti potrebovali velike odmerke nujnega zdravljenja s kortikosteroidi ali so dolgo časa dobivali velike odmerke inhalacijskih kortikosteroidov. V nujnih primerih in v elektivnih okoliščinah, pri katerih je verjeten stres, je vedno treba upoštevati možnost rezidualne okvare in poskrbeti za ustrezno zdravljenje s kortikosteroidi. Zaradi izrazitosti adrenalne prizadetosti utegne biti pred elektivnimi postopki potreben posvet s specialistom.

Da bo tveganje za orofaringealne okužbe s kandido manjše, je treba bolnikom svetovati, naj po inhalaciji predpisanega odmerka usta splaknejo z vodo, vodo grgrajo ali si umijejo zobe.

Zdravilo Foster vsebuje majhne količine etanola (alkohola), 9 mg na sprožitev, kar ustreza 0,25 mg/kg na odmerek dveh sprožitvev. Ob normalnih odmerkih je ta količina etanola zanemarljiva in ne pomeni tveganja za bolnike.

Motnje vida

Uporaba sistemskih ali topikalnih kortikosteroidov lahko povzroči motnje vida. Bolnike, ki imajo simptome, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, je priporočljivo napotiti k oftalmologu, da se ugotovi razloge teh motenj. Razlogi lahko vključujejo katarakte, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija (CSCR), o katerih so poročali po uporabi sistemskih ali topikalnih kortikosteroidov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Beklometazondipropionat se zelo hitro presnovi z esterazami.

Presnova beklometazona je manj odvisna od CYP3A kot presnova nekaterih drugih kortikosteroidov, medsebojna delovanja na splošno niso verjetna. Vendar pa ni mogoče izključiti možnosti sistemskih učinkov med uporabo močnih zaviralcev CYP3A (npr. ritonavirja, kobicistata), zato je v primeru uporabe takšnih zdravil potrebna previdnost in priporočljivo ustrezno spremljanje.

Farmakodinamsko medsebojno delovanje

Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta lahko oslabijo ali zavrejo delovanje formoterola. Zato se zdravila Foster ne sme uporabljati skupaj z blokatorji adrenergičnih receptorjev beta (vključno s kapljicami za oči), če njihova uporaba ni res nujna.

Po drugi strani ima lahko aditiven učinek sočasna uporaba drugih zdravil, ki vsebujejo beta-adrenergične, zato je potrebna previdnost, če se hkrati s formoterolom predpiše teofilin ali druga beta-adrenergična zdravila.

Sočasno zdravljenje s kinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, fenotiazini, antihistaminiki, zaviralci monoamino oksidaze in tricikličnimi antidepresivi lahko podaljša interval QTc in poveča tveganje za ventrikularne motnje srčnega ritma.

Poleg tega lahko L-dopa, L-tiroksin, oksitocin in alkohol poslabšajo toleranco srca za simpatikomimetike beta₂.

Sočasno zdravljenje z zaviralci monoamino oksidaze, vključno z zdravili, ki imajo podobne lastnosti kot furazolidon in prokarbazin, lahko sproži hipertenzivne reakcije.

Bolnike, ki sočasno dobivajo anestezijo s halogeniranimi ogljikovodiki, bolj ogrožajo motnje srčnega ritma.

Sočasno zdravljenje s ksantinskimi derivati, steroidi ali diuretiki lahko stopnjuje možni hipokaliemični učinek agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, zdravljenih z digitalisovimi glikozidi, lahko hipokaliemija poveča nagnjenost k motnjam srčnega ritma.

Zdravilo Foster vsebuje majhne količine etanola, zato obstaja teoretična možnost medsebojnega delovanja pri posebno občutljivih bolnikih, ki jemljejo disulfiram ali metronidazol.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Podatkov pri človeku ni. V živalskih študijah na podganah so bili veliki odmerki beklometazondipropionata v tej kombinaciji povezani z manjšo plodnostjo samic in z embriotoksičnostjo (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Pri človeku ni izkušenj z varnostjo potisnega plina HFA 134a med nosečnostjo in dojenjem, vendar pa študije učinka HFA 134a na sposobnost razmnoževanja in razvoj zarodka in ploda pri živalih niso odkrile klinično pomembnih neželenih učinkov.

Zadostnih podatkov o uporabi zdravila Foster pri nosečnicah ni. Študije s kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola na živalih so po veliki sistemski izpostavljenosti pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3, Predklinični podatki o varnosti). Zaradi tokolitičnega delovanja simpatikomimetikov beta₂ je posebna previdnost potrebna v času dojenja. Formoterola naj ne bi uporabljali med nosečnostjo in še zlasti ne na koncu nosečnosti ali med porodom, razen če ni nobene druge (varnejše) uveljavljene možnosti.

Zdravilo Foster uporabite med nosečnostjo le, če pričakovane koristi odtehtajo možna tveganja.

Dojenje

Ustreznih kliničnih podatkov o uporabi zdravila Foster med obdobjem dojenja pri človeku ni.

Čeprav ni podatkov iz poskusov na živalih, je smiselno privzeti, da se beklometazondipropionat tako kot drugi kortikosteroidi izloča v mleku.

Ni znano, ali formoterol pri človeku prehaja v materino mleko ali ne, našli pa so ga v mleku doječih živali.

Uporaba zdravila Foster pri doječih ženskah pride v poštev le, če pričakovane koristi odtehtajo možna tveganja.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Foster, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Foster vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Zdravilo Foster vsebuje beklometazondipropionat in formoterolijev fumarat dihidrat, zato je mogoče pričakovati vrsto in izrazitost neželenih učinkov v povezavi z vsako posamezno učinkovino. Ni znakov, da bi se z njuno sočasno uporabo pojavljali dodatni neželeni učinki.

Neželeni učinki, povezani z beklometazondipropionatom in formoterolom, uporabljenima v fiksni kombinaciji (Foster) in v monoterapiji, so navedeni spodaj po organskem sistemu. Pogostnosti so opredeljene, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Podatki o pogostih in občasnih neželenih učinkih izvirajo iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z astmo in KOPB.

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	faringitis, kandidoza ust	pogosti
	gripa, glivična okužba v ustih, orofaringealna kandidoza, ezofagealna kandidoza, vulvovaginalna kandidoza, gastroenteritis, sinuzitis, rinitis, pljučnica*	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	granulocitopenija	občasni
	trombocitopenija	zelo redki
Bolezni imunskega	alergijski dermatitis	občasni

sistema		
	preobčutljivostne reakcije, vključno z eritemom, edemom ustnic, obraza, oči in žrela	zelo redki
Bolezni endokrinega sistema	zavrto delovanje nadledvičnih žlez	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija, hiperglikemija	občasni
Psihiatrične motnje	nemir	občasni
	psihomotorična hiperaktivnost, motnje spanja, anksioznost, depresija, agresija, vedenjske spremembe (zlasti pri otrocih)	neznana
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	tremor, omotica	občasni
Očesne bolezni	glavkom, katarakta	zelo redki
	zamegljen vid (glejte poglavje 4.4)	neznana
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	otosalpingitis	občasni
Srčne bolezni	palpitacije, podaljšanje korigiranega intervala QT na elektrokardiogramu, spremembe elektrokardiograma, tahikardija, tahiaritmija, atrijska fibrilacija*	občasni
	ventrikularne ekstrasistole, angina pektoris	redki
Žilne bolezni	hiperemija, zardevanje	občasni

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	disfonija	pogosti
	kašelj, produktiven kašelj, draženje žrela, astmatična kriza, pordelost žrela	občasni
	paradokсни bronhospazem	redki
	dispneja, poslabšanje astme	zelo redki
Bolezni prebavil	driska, suhost ust, dispepsija, disfagija, pekoč občutek na ustnicah, navzea, dizgevizija	občasni
Bolezni kože in podkožja	srbenje, osip, hiperhidroza, urtikarija	občasni
	angioedem	redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični spazmi, mialgija	občasni
	zaostanek v rasti pri otrocih in mladostnikih	zelo redki
Bolezni sečil	nefritis	redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	periferni edemi	zelo redki
Preiskave	zvišanje vrednosti C-reaktivnega proteina, povečano število trombocitov, zvišanje vrednosti prostih maščobnih kislin, zvišanje vrednosti insulina v krvi, zvišanje vrednosti ketonskih teles v krvi, znižanje vrednosti kortizola v krvi*	občasni
	zvišanje krvnega tlaka	občasni
	znižanje krvnega tlaka	redki
	zmanjšanje kostne gostote	zelo redki

* V ključni klinični študiji pri bolnikih s KOPB so poročali o enem neresnem neželenem učinku pljučnice, ki je bil povezan z zdravilom Foster 100/6. Druga dva neželena učinka zdravila Foster 100/6, ki so ju opazili v kliničnih študijah pri bolnikih s KOPB, sta bila znižana vrednost kortizola v krvi in atrijska fibrilacija.

Tako kot pri drugih inhalacijskih zdravilih se lahko pojavi paradoksní bronhospazem (glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Med opaženimi neželenimi učinki so tipično s formoterolom povezani:

hipokaliemija, glavobol, tremor, palpitacije, kašelj, mišični spazmi in podaljšanje intervala QTc.

Neželeni učinki, tipično povezani z beklometazondipropionatom, so:

glivične okužbe v ustih, oralna kandidoza, disfonija, draženje žrela.

Disfonijo in kandidozo je mogoče ublažiti z grgranjem ali izpiranjem ust z vodo ali z umivanjem zob po uporabi zdravila. Simptomatsko kandidozo je ob nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Foster mogoče zdraviti z lokalnim antimikotičnim zdravljenjem.

Pojavijo se lahko sistemski učinki inhalacijskih kortikosteroidov (npr. beklometazondipropionata), zlasti če so ti uporabljeni dolgo časa in v velikih odmerkih. Med takšnimi so lahko supresija nadledvičnih žlez, zmanjšanje mineralne gostote kosti, upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih, katarakta in glavkom (glejte tudi poglavje 4.4).

Pojavijo se lahko tudi preobčutljivostne reakcije, med njimi so osip, urtikarija, srbenje, eritem in edem oči, obraza, ustnic in žrela.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0) 8 2000 500

Faks: +386 (0) 8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih z astmo so raziskani inhalirani odmerki zdravila Foster 100/6 do dvanajst kumulativnih sprožitvev (skupaj 1.200 mikrogramov beklometazondipropionata in 72 mikrogramov formoterola). Kumulativno zdravljenje ni povzročilo nenormalnih učinkov na vitalne znake; prav tako ni bilo opaženih resnih ali hudih neželenih učinkov.

Čezmerni odmerki formoterola lahko povzročijo učinke, značilne za agoniste adrenergičnih receptorjev beta₂: navzeo, bruhanje, glavobol, tremor, somnolenco, palpitacije, tahikardijo, ventrikularne motnje srčnega ritma, podaljšanje intervala QTc, metabolično acidozo, hipokaliemijo, hiperglikemijo.

V primeru prevelikega odmerjanja formoterola je indicirano podporno in simptomatsko zdravljenje. V resnih primerih je potrebna hospitalizacija. V poštevek pride uporaba kardioselektivnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, ki pa mora biti skrajno previdna, ker lahko antagonisti adrenergičnih receptorjev beta sprožijo bronhospazem. Spremljati je treba koncentracijo kalija v serumu.

Akutno vdihavanje beklometazondipropionata v odmerkih, ki presegajo priporočene, lahko privede do prehodne supresije nadledvičnih žlez. To ne zahteva nujnega ukrepanja, ker se delovanje nadledvičnih žlez v nekaj dneh popravi, kar je potrjeno z meritvami kortizola v plazmi. Zdravljenje je treba pri teh bolnikih nadaljevati v odmerku, ki zadošča za obvladovanje astme.

Kronično preveliko odmerjanje beklometazondipropionata povzroči tveganje za supresijo nadledvičnih žlez (glejte poglavje 4.4). Potrebno utegne biti spremljanje adrenalne rezerve. Zdravljenje je treba nadaljevati v odmerku, ki zadošča za obvladovanje astme.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, inhalacijski adrenergiki.
Oznaka ATC: R03 AK08

Mehanizmi delovanja in farmakodinamični učinki

Zdravilo Foster vsebuje beklometazondipropionat in formoterol. Ti učinkovini imata različen način delovanja. Tako kot pri drugih kombinacijah inhaacijskih kortikosteroidov in agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ so tudi pri tem zdravilu vidni aditivni učinki, kar zadeva zmanjšanje poslabšanj astme.

Beklometazondipropionat

V priporočenih odmerkih beklometazondipropionat v obliki inhalacije deluje v pljučih glukokortikoidno protivnetno; tako zmanjša simptome in poslabšanja astme z manj neželenimi učinki, kot jih ima sistemsko uporabljen kortikosteroid.

Formoterol

Formoterol je selektiven agonist adrenergičnih receptorjev beta₂, ki pri bolnikih z reverzibilno obstrukcijo dihal sprošča bronhialno gladko mišičje. Bronhodilatacijski učinek se pojavi hitro, od 1 minute do 3 minut po inhalaciji, in traja 12 ur po uporabi odmerka.

Klinična učinkovitost in varnost zdravila Foster

V kliničnih preskušanjih pri odraslih je beklometazondipropionatu dodani formoterol izboljšal simptome astme in delovanje pljuč ter zmanjšal poslabšanja.

V 24-tedenski študiji vpliva na delovanje pljuč je zdravilo Foster 100/6 HFA učinkovalo vsaj enako kot prosta kombinacija beklometazondipropionata in formoterola ter je presegalo učinek beklometazondipropionata samega.

Učinkovitost zdravila Foster 200/6 HFA, dva vdiha dvakrat na dan, so ocenili v 12-tedenskem ključnem preskušanju, v katerem so primerjali učinek tega zdravila na pljučno funkcijo, z učinkom monoterapije z beklometazondipropionatom (BDP HFA) pri bolnikih z astmo, katerih zdravljenje ni bilo ustrezno urejeno s predhodnim zdravljenjem (visokim odmerkom inhalacijskega kortikosteroida (IGK) ali kombinacijo srednjega odmerka IGK + LABA). Študija je dokazala superiornost zdravila Foster 200/6 HFA pred BDP HFA, in sicer v spremembi meritve povprečnega jutranjega največjega

pretoka zraka med izdihom (PEF) pred odmerkom v primerjavi z začetkom študije (korigirana povprečna razlika 18,53 l).

V 24-tedenskem ključnem preskušanju so bile varnostne značilnosti zdravila Foster 200/6 HFA, dva vdihava dvakrat na dan, primerljive varnostnim značilnostim odobrene fiksne kombinacije (flutikazon/salmeterol 500/50, en vdih dvakrat na dan). Po 6 mesecih zdravljenja niso opazili klinično pomembnega učinka zdravila Foster 200/6 HFA na hipotalamo-hipofizno-adrenalno os. Študija je pokazala, da ne zdravilo Foster 200/6 µg ne odobrena kombinacija s fiksnim odmerkom nista bili superiorni v primerjavi z monoterapijo z beklometazondipropionatom z ne izredno majhnimi delci (2.000 µg/dan), kar zadeva spremembo jutranjega FEV₁ pred odmerkom in odstotka celotnih dni brez simptomov astme.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sistemska izpostavljenost učinkovinama beklometazondipropionatu in formoterolu pri uporabi fiksne kombinacije v zdravilu Foster so primerjali z izpostavljenostjo pri uporabi posameznih učinkovin.

Pri zdravih preiskovancih so opravili farmakokinetično študijo, pri kateri so sodelujoči dobili bodisi posamičen odmerek fiksne kombinacije zdravila Foster (štirje vdih po 100/6 mikrogramov) bodisi posamičen odmerek beklometazondipropionata CFC (štirje vdih po 250 mikrogramov) in formoterola HFA (štirje vdih po 6 mikrogramov). Pri preiskovancih, ki so prejeli fiksno kombinacijo, je bila površina pod krivuljo (AUC) glavnega presnovka beklometazondipropionata (beklometazon-17-monopropionata) 35 % manjša, njegova največja koncentracija v plazmi pa 19 % manjša kot pri preiskovancih, ki so prejeli pripravek beklometazondipropionata CFC, ki ni bil v obliki izredno majhnih delcev. Nasprotno pa je bila hitrost absorpcije pri preiskovancih, ki so prejeli fiksno kombinacijo, večja (0,5 ure v primerjavi z 2 urama) kot pri preiskovancih, ki so prejeli samo beklometazondipropionat CFC, ki ni bil v obliki izredno majhnih delcev.

Največja koncentracija formoterola v plazmi je bila pri uporabi fiksne in pri uporabi nepredpripravljene kombinacije podobna, sistemska izpostavljenost formoterolu pa je bila pri uporabi zdravila Foster nekoliko večja kot pri uporabi nepredpripravljene kombinacije.

Farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih (sistemskih) interakcij med beklometazondipropionatom in formoterolom niso ugotovili.

Farmakokinetična študija pri zdravih prostovoljcih z blokado z aktivnim ogljem je pokazala, da je pljučna biološka uporabnost beklometazon-17-monopropionata v zdravilu Foster 200/6 sorazmerna odmerku glede na tisto pri jakosti 100/6 le za AUC {povprečno razmerje med sistemsko biološko uporabnostjo oblike 200/6 in jakostjo 100/6 je 91,63 (90 % interval zaupanja: 83,79; 100,20)}. Za formoterolijev fumarat je bilo povprečno razmerje med sistemsko biološko uporabnostjo oblike 200/6 in jakostjo 100/6 86,15 (90 % interval zaupanja: 75,94; 97,74).

Druga farmakokinetična študija pri zdravih prostovoljcih, opravljena brez blokade z aktivnim ogljem, je pokazala, da je izpostavljenost beklometazon-17-monopropionatu v zdravilu Foster 200/6 sorazmerna odmerku glede na jakost 100/6 {povprečno razmerje med sistemsko biološko uporabnostjo oblike 200/6 in jakostjo 100/6 je 89,2 (90 % interval zaupanja: 79,8; 99,7)}. Celotna sistemska izpostavljenost formoterolijevemu fumaratu je bila nespremenjena; {povprečno razmerje med sistemsko biološko uporabnostjo oblike 200/6 in jakostjo 100/6 je 102,2 (90 % interval zaupanja: 90,4; 115,5)}.

Uporaba zdravila Foster 200/6 z nastavkom Aerochamber Plus je pri zdravih prostovoljcih povečala pljučno dostavo aktivnega presnovka beklometazondipropionata, beklometazon-17-monopropionata, za 25 % in formoterola za 32 %, medtem ko se je celotna izpostavljenost beklometazon-17-monopropionatu in formoterolu nekoliko zmanjšala (pri obeh za 17 %), nespremenjenemu beklometazondipropionatu pa se je povečala (za 54 %).

Beklometazondipropionat

Beklometazondipropionat je predzdravilo s šibko afiniteto za vezavo na glukokortikoidne receptorje. Esteraze ga hidrolizirajo v aktiven presnovek beklometazon-17-monopropionat, ki lokalno deluje močneje protivnetno kot predzdravilo beklometazondipropionat.

Absorpcija, porazdelitev in biotransformacija

Inhalirani beklometazondipropionat se hitro absorbira skozi pljuča; pred absorpcijo ga esteraze, ki se nahajajo v večini tkiv, v veliki meri pretvorijo v njegov aktivni presnovek beklometazon-17-monopropionat. Sistemska razpoložljivost aktivnega presnovka izvira iz pljuč (36 %) in absorpcije zaužitega odmerka v prebavilih. Biološka uporabnost zaužitega beklometazondipropionata je zanemarljiva, kljub temu pa se zaradi predsistemske pretvorbe v beklometazon-17-monopropionat 41 % odmerka absorbira v obliki aktivnega presnovka.

Sistemska izpostavljenost se približno linearno povečuje z večanjem inhaliranega odmerka.

Po inhalaciji je absolutna biološka razpoložljivost nominalnega odmerka nespremenjenega beklometazondipropionata približno 2 %, beklometazon-17-monopropionata pa približno 62 %.

Po intravenski uporabi so za odstranjevanje beklometazondipropionata in njegovega aktivnega presnovka značilni velik očistek iz plazme (150 l/uro za prvega in 120 l/uro za drugega), majhen volumen porazdelitve beklometazondipropionata v stanju dinamičnega ravnovesja (20 l) in večja tkivna porazdelitev njegovega aktivnega presnovka (424 l).

Vezava na beljakovine v plazmi je zmerno velika.

Izločanje

Glavna pot izločanja beklometazondipropionata je izločanje z blatom, predvsem v obliki polarnih presnovkov. Ledvično izločanje beklometazondipropionata in njegovih presnovkov je zanemarljivo. Terminalni eliminacijski razpolovni čas beklometazondipropionata je 0,5 ure, beklometazon-17-monopropionata pa 2,7 ure.

Posebne skupine bolnikov

Farmakokinetika beklometazondipropionata pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ni raziskana. Esteraze v intestinalni tekočini, serumu, pljučih in jetrih zelo hitro presnovijo beklometazondipropionat; pri tem nastanejo bolj polarne snovi – beklometazon-21-monopropionat, beklometazon-17-monopropionat in beklometazon. Ni pričakovati, da bi okvara jeter spremenila farmakokinetiko in varnostni profil beklometazondipropionata.

Ker v urinu niso našli beklometazondipropionata ali njegovih presnovkov, pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati večje sistemske izpostavljenosti.

Formoterol

Absorpcija in porazdelitev

Po inhalaciji se formoterol absorbira iz pljuč in iz prebavil. Delež formoterola, ki ga bolnik pogoltne po uporabi zdravila z odmernim inhalatorjem (MDI – *metered dose inhaler*), je lahko od 60 do 90 %.

Vsaj 65 % pogoltnjene učinkovine se absorbira iz prebavil. Nespremenjeno zdravilo doseže največjo koncentracijo v plazmi v 0,5 do 1 ure po peroralni uporabi. Vežava formoterola na beljakovine v plazmi je od 61 do 64 %; 34 % ga je vezanega na albumin. V območju koncentracij, doseženih s terapevtskimi odmerki, ni prišlo do zasičenja vezave. Eliminacijski razpolovni čas po peroralni uporabi je 2 do 3 ure. Absorpcija formoterola je po inhalaciji od 12 do 96 mikrogramov formoteroličevega fumarata linearna.

Biotransformacija

Formoterol se v veliki meri presnovi; glavna pot presnove vključuje neposredno konjugacijo na fenolni hidroksilni skupini. Konjugat z glukuronsko kislino ni aktiven. Druga pomembna pot vključuje O-demetilacijo, ki ji sledi konjugacija na fenolni 2'-hidroksilni skupini. V O-demetilacijo formoterola so vključeni izoenzimi CYP2D6, CYP2C19 in CYP2C9 citokroma P450. Kot kaže, so primarno mesto presnove jetra. Formoterol v terapevtsko pomembnih koncentracijah ne zavira encimov CYP450.

Izločanje

Kumulativno izločanje formoterola v urinu je po eni sami inhalaciji iz inhalatorja s suhim praškom v odmernem območju od 12 do 96 mikrogramov naraščalo linearno. Povprečno se je 8 % odmerka izločilo kot nespremenjeni formoterol in 25 % kot skupni formoterol. Na podlagi koncentracij v plazmi, izmerjenih po inhalaciji posamičnega 120-mikrogramskega odmerka pri 12 zdravih prostovoljcih, je ugotovljeni povprečni terminalni eliminacijski razpolovni čas 10 ur. V obliki enantiomera (R,R) se je z urinom izločilo 40 % nespremenjenega zdravila, v obliki enantiomera (S,S) pa 60 %. Relativni delež obeh enantiomerov je bil v proučevanem območju odmerkov stalen, po večkratnem odmerjanju ni bilo znakov relativnega kopičenja enega enantiomera v primerjavi z drugim.

Po peroralni uporabi (40–80 mikrogramov) se je pri zdravih preiskovancih od 6 do 10 % odmerka izločilo z urinom v obliki nespremenjenega zdravila, do 8 % odmerka pa v obliki glukuronida.

V celoti se 67 % peroralnega odmerka formoterola izloči z urinom (predvsem v obliki presnovkov), preostanek pa z blatom. Ledvični očistek formoterola je 150 ml/min.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter/ledvic: farmakokinetika formoterola pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic ni raziskana, ker pa se formoterol izloča predvsem s presnovo v jetrih, lahko pričakujemo povečano izpostavljenost pri bolnikih s hudo cirozo jeter.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksični učinki v živalskih študijah z beklometazondipropionatom in formoterolom, uporabljenima v kombinaciji ali ločeno, so bili predvsem učinki, povezani s čezmernim farmakološkim delovanjem. Povezani so z imunosupresivnim delovanjem beklometazondipropionata in znanimi srčno-žilnimi učinki formoterola, opaznimi predvsem pri psih. Po uporabi kombinacije niso zabeležili več toksičnih učinkov ali kakšnih nepričakovanih ugotovitev.

Študije reprodukcije pri podganah so pokazale od odmerka odvisne učinke. Kombinacija je bila povezana z manjšo plodnostjo samic in embriofetalnimi toksičnimi učinki. Znano je, da veliki odmerki kortikosteroidov pri brejih živalih povzročajo nepravilnosti v razvoju ploda, vključno s palatoshizo in intrauterinim zaostankom v rasti – verjetno so bili učinki, ugotovljeni ob kombinaciji

beklometazondipropionat/formoterol posledica beklometazondipropionata. Te učinke so ugotovili le pri veliki sistemski izpostavljenosti aktivnemu presnovku beklometazon-17-monopropionatu (200-kratna pričakovana koncentracija v plazmi pri bolnikih). Poleg tega so v študijah na živalih opazili podaljšanje gestacije in poroda; ta učinek je mogoče pripisati znanim tokolitičnim učinkom simpatikomimetikov beta₂. Te učinke so ugotovili že, ko je bila koncentracija formoterola v plazmi pri samicah materah nižja od koncentracije, pričakovane pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Foster.

Študije genotoksičnosti s kombinacijo beklometazondipropionat/formoterol ne kažejo mutagenega potenciala. Študij kancerogenosti s to kombinacijo ni bilo, vendar pa podatki, opisani za posamezni učinkovini pri živalih, ne kažejo na potencialno tveganje za kancerogenost pri človeku.

Predklinični podatki o potisnem plinu HFA 134a, ki ne vsebuje CFC, na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

norfluran (HFA 134a)
etanol, brezvodni
klorovodikova kislina

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

21 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pred izdajo bolniku:

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C) (največ 18 mesecev).

Po izdaji:

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C (največ 3 mesece).

Tekočina v vsebniku je pod tlakom, zato ga ne izpostavljajte temperaturam nad 50°C. Vsebnika ne poskušajte prebosti.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Inhalacijska raztopina je v tlačnem vsebniku, obloženem z aluminijem, zaprtem z odmernim ventilom in vložnem v plastičen sprožilec iz polipropilena, na katerem je števec odmerkov (vsebnik s 120 odmerki) ali kazalnik odmerkov (vsebnik s 180 odmerki); sprožilec ima ustnik in je opremljen s plastično zaščitno zaporko.

Eno pakiranje vsebuje:

- 1 tlačni vsebnik, ki omogoča 120 sprožitvev,
- 2 tlačna vsebnika, ki omogočata po 120 sprožitvev, ali
- 1 tlačni vsebnik, ki omogoča 180 sprožitvev.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Za lekarne:

Na ovojnino zapišite datum izdaje zdravila bolniku.

Preverite, ali je obdobje od datuma izdaje do datuma izteka roka uporabnosti, navedenega na ovojnini, vsaj 3 mesece.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010 Dunaj, Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/07/00656/010-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 21.06.2007

Datum zadnjega podaljšanja: 10. 9. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 10. 2023