

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Foster NEXThaler 200 mikrogramov/12 mikrogramov na vdih, prašek za inhaliranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerek (količina, sprožena iz vsebnika) vsebuje:

200 mikrogramov beklometazondipropionata in 12 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata.

To ustreza dostavljenemu odmerku (količini, ki zapusti ustnik) 173,9 mikrogramom beklometazondipropionata in 10,4 mikrogramom formoterolijevega fumaratadihidrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom: en odmerek vsebuje 19,75 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje

Bel ali skoraj bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

ASTMA

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

- pri bolnikih, ki niso ustrezno urejeni z inhalacijskimi kortikosteroidi in inhalacijskim kratkodelujočim 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 NEXThaler je indicirano pri odraslih bolnikih.

KOPB

Simptomatsko zdravljenje bolnikov s hudo obliko KOPB ($FEV_1 < 50\%$ pričakovane normalne vrednosti) in anamnezo ponavljajočih se poslabšanj, ki imajo kljub rednemu zdravljenju z dolgodelujočimi bronhodilatatorji, značilne simptome bolezni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

ASTMA

Zdravilo Foster NEXThaler ni namenjeno za začetno zdravljenje astme. Odmerjanje zdravila Foster NEXThaler je individualno in ga je potrebno prilagoditi glede na resnost bolezni. To je potrebno upoštevati tako pri uvedbi zdravljenja s kombiniranim zdravilom kot tudi pri prilagajanju odmerka. Če bolnik potrebuje kombinacijo odmerkov, ki je drugačna od tiste v kombiniranem inhalatorju, je potrebno predpisati ustrezne odmerke agonistov adrenergičnih receptorjev β_2 in/ali kortikosteroidov v ločenih inhalatorjih.

Zaradi izredno fine porazdelitve delcev v zdravilu Foster NEXThaler, prašek za inhaliranje je pri bolnikih, ki nanj preidejo z zdravila, kjer porazdelitev delcev ni tako fina, potrebna prilagoditev odmerka. Pri prehodu bolnikov s prejšnjih zdravil je treba upoštevati, da je priporočeni celotni dnevni odmerek beklometazondipropionata v obliki zdravila Foster NEXThaler manjši od odmerka trenutno dostopnih zdravil, v katerih beklometazondipropionat ni v obliki izredno majhnih delcev; odmerek je treba prilagoditi potrebam posameznega bolnika. Bolniki, ki na zdravilo Foster NEXThaler, prašek za inhaliranje preidejo z zdravila Foster, inhalacijska raztopina pod tlakom, prilagoditve odmerka ne potrebujejo.

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

Ena inhalacija (en vdih) dvakrat na dan.

Največji dnevni odmerek sta **dve inhalaciji (dva vdiha)**.

Zdravilo Foster NEXThaler 200 mikrogramov/12 mikrogramov se uporablja le za vzdrževalno zdravljenje. Za vzdrževalno in olajševalno zdravljenje je na voljo druga jakost zdravila, in sicer zdravilo Foster NEXThaler 100 mikrogramov/6 mikrogramov.

Za ohranjanje optimalnega odmerjanja zdravila Foster NEXThaler mora zdravnik bolnika redno spremljati. Odmerjanje se lahko spremeni le na podlagi zdravniškega nasveta. Bolnikom je potrebno svetovati, da morajo zdravilo Foster NEXThaler uporabljati vsak dan, tudi če nimajo simptomov.

KOPB

Priporočila za odmerjanje pri odraslih, starih 18 let ali več

Ena inhalacija (en vdih) dvakrat na dan.

Največji dnevni odmerek sta **dve inhalaciji (dva vdiha)**.

Posebne skupine bolnikov

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagoditi.

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

Pediatrična populacija

Zdravila Foster NEXThaler 200 mikrogramov/12 mikrogramov se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Način uporabe

Zdravilo Foster NEXThaler je namenjeno za inhaliranje.

Inhalator NEXThaler je z vdihom sprožen inhalator. Ugotovljeno je, da lahko bolniki z zmerno in hudo astmo in bolniki s KOPB ustvarijo zadosten inspiratorni pretok, da sprožijo sprostitvev odmerka iz inhalatorja NEXThaler (glejte poglavje 5.1). Dostava zdravila Foster NEXThaler iz inhalatorja Nexthaler je neodvisna od inspiratornega pretoka, glede na območje inspiratornih pretokov, ki jih ta skupina bolnikov lahko doseže skozi inhalator.

Pravilna uporaba inhalatorja NEXThaler je nujna za uspešno zdravljenje. Bolniku je potrebno svetovati, naj natančno prebere navodilo za uporabo in upošteva vse smernice za uporabo navedene v tem navodilu. V pomoč zdravniku, ki predpiše zdravilo, so ta navodila navedena spodaj.

Število odmerkov, prikazano v okencu na ohišju, se po zaprtju pokrovčka ne zmanjša, če bolnik ni vdihnil skozi inhalator.

Bolniku je treba naročiti, naj pokrovček inhalatorja odpre le, kadar je treba. V primeru, da inhalator odpre, a zdravila ne inhalira in pokrovček zapre, se odmerek vrne v rezervar za prašek v inhalatorju; bolnik lahko varno inhalira naslednji odmerek.

Bolnik si mora po inhalaciji usta splakniti z vodo ali grgrati vodo ali si umiti zobe (glejte poglavje 4.4).

NAVODILA ZA UPORABO INHALATORJA NEXTHALER

A. Vsebina pakiranja

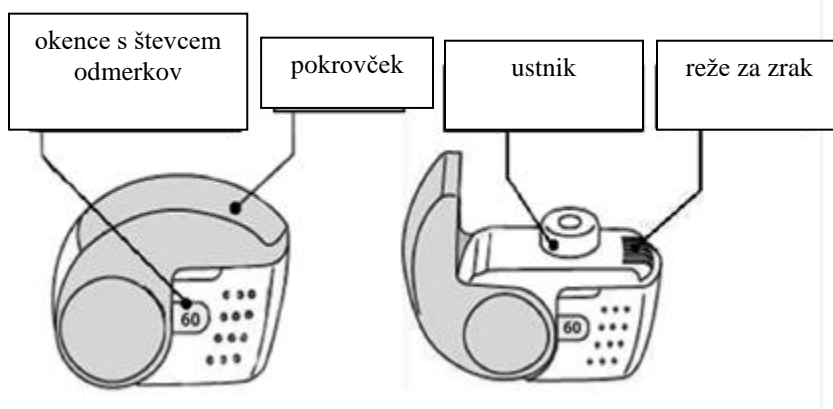
Za informacije o vsebini pakiranja glejte poglavje 6.5.

Če vsebina pakiranja ne ustreza, opisani v poglavju 6.5, vrnite inhalator osebi, ki vam ga je izdala, in vzemite novega.

B. Splošna opozorila in previdnostni ukrepi

- **Ne vzemite** inhalatorja iz mošnjička (folijskega pakiranja), če ga ne nameravate uporabiti takoj.
- Inhalator uporabljajte le tako, kot je navedeno.
- Pokrovček naj ostane zaprt, dokler ni čas za naslednji odmerek zdravila.
- Ko inhalatorja ne uporabljate, naj bo shranjen na čistem in suhem mestu.
- **Ne poskušajte** inhalatorja NEXThaler iz kakršnega koli razloga razstaviti.

C. Glavni deli inhalatorja NEXThaler



Uporaba odmerka iz inhalatorja NEXThaler obsega le tri preproste korake: odprite, vdihnite, zaprite.

D. Preden uporabite nov inhalator NEXThaler

1. Odprite mošnjiček in iz njega vzemite inhalator.

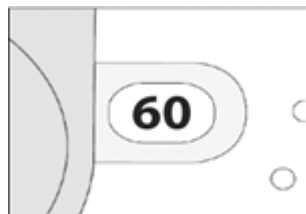
- **Ne uporabite** inhalatorja, če mošnjiček ni zapečaten ali če je poškodovan – vrnite ga osebi, ki vam ga je izdala, in vzemite novega.
- Na za to označeno mesto na škatli, si zapišite datum odprtja mošnjička.

2. Inhalator preglejte.

- Če je inhalator videti počen ali poškodovan, ga vrnite osebi, ki vam ga je izdala, in vzemite novega.

3. Preverite okence s števcem odmerkov. Če je inhalator povsem nov, boste v okencu števec odmerkov videli številko "60".

- **Ne uporabite** novega inhalatorja, če je številka manjša od "60" – vrnite ga osebi, ki vam ga je izdala, in vzemite novega.

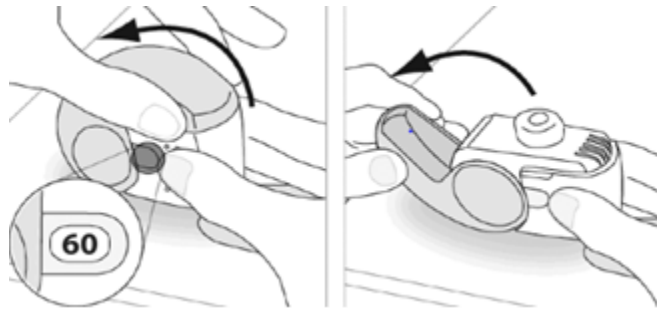


E. Kako uporabljati inhalator NEXThaler

- V kolikor niste prepričani, da dobivate odmerke pravilno, se posvetujte s farmacevtom ali zdravnikom.
- V kolikor niste prepričani, da se je števec odmerkov premaknil številko nižje po opravljeni eni inhalaciji, počakajte do naslednjega odmerka in ga uporabite normalno. Ne jemljite dodatnega odmerka.

E.1. Odprite

1. **Inhalator trdno držite v pokončnem položaju.**
2. **Preverite število preostalih odmerkov: katera koli številka od "1" do "60" pomeni, da so v inhalatorju še odmerki.**
 - Če okence s števcem odmerkov kaže "0", v inhalatorju ni več nobenega odmerka. Inhalator zavržite in si priskrbite novega.
3. **Povsem odprite pokrovček.**

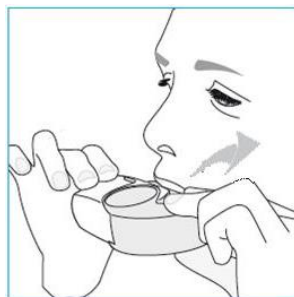


4. **Preden vdihnete, izdihnite tako globoko, kolikor zmorete brez neprijetnega občutka.**
 - **Ne izdihnite** v inhalator.

E.2. Vdihnite

Če je le mogoče med vdihavanjem stojte ali vzravnano sedite.

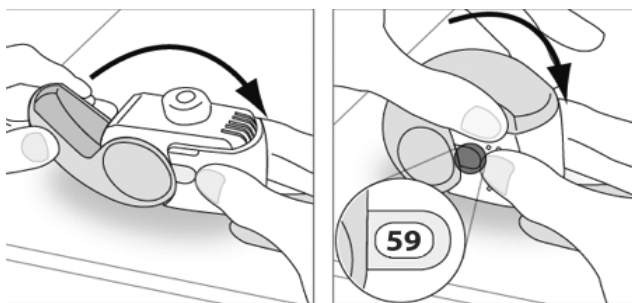
1. **Dvignite inhalator do ust in ustnik objemite z ustnicami.**
 - **Ne prekrijte** rež za zrak, medtem ko držite inhalator.
 - **Ne izdihnite** skozi reže za zrak.
2. **Hitro in globoko vdihnite skozi usta.**
 - Med vdihovanjem odmerka lahko zaznate okus.
 - Med vdihovanjem odmerka lahko zaslišite ali začutite klik.
 - **Ne vdihnite** skozi nos.
 - Med vdihovanjem **ne odmaknite** inhalatorja od ustnic.



3. **Vzemite inhalator iz ust.**
4. **Zadržite dih za 5 do 10 sekund oz. tako dolgo, kolikor zmorete, da vam še ni neprijetno.**
5. **Počasi izdihnite.**
 - **Ne izdihnite v inhalator.**

E.3. Zaprite

1. **Vrnite inhalator nazaj v pokončni položaj in do konca zaprite pokrovček.**
2. **Preverite, da se je številka na števcu odmerkov zmanjšala za ena.**



3. **Če morate vzeti še en odmerek, ponovite korake od E.1 do E.3.**

F. Čiščenje

- Navadno inhalatorja ni treba čistiti.
- Če je potrebno, lahko inhalator po uporabi očistite s suho krpico ali robcem.
 - Inhalatorja **ne čistite** z vodo ali drugimi tekočinami. Ostane naj suh.

G. Shranjevanje in odstranjevanje

Za informacije o pogojih shranjevanja in odstranjevanju zdravila, glejte poglavje 6.4 in 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V primeru prenehanja zdravljenja je odmerek priporočljivo zmanjšati postopoma; zdravljenje naj se ne konča nenadoma.

Obvladovanje astme mora praviloma potekati stopenjsko; bolnikov odziv je treba spremljati klinično in s preiskavami pljučne funkcije.

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

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

Zdravilo Foster NEXThaler ni namenjeno za začetno obvladovanje astme.

Bolnikom je potrebno svetovati, da morajo imeti za zdravljenje akutnih napadov astme vedno pri sebi kratkodelujoči bronhodilatator.

Bolnike je potrebno opozoriti, da morajo zdravilo Foster NEXThaler uporabljati vsak dan, kot je predpisano, tudi če nimajo simptomov. Ko so simptomi astme nadzorovani, je treba razmisliti o postopnem zmanjševanju odmerka zdravila Foster NEXThaler. Pomembno je, da bolnike med zmanjševanjem odmerka redno spremljate. Uporabljati je treba najmanjši še učinkovit odmerek zdravila Foster NEXThaler (na voljo je manjša jakost, zdravilo Foster NEXThaler 100 mikrogramov/6 mikrogramov na vdih, prašek za inhaliranje, glejte poglavje 4.2).

Pljučnica pri bolnikih s KOPB

Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli inhalacijske kortikosteroide, so opažali večjo pojavnost pljučnice, tudi pljučnice, ki je zahtevala sprejem v bolnišnico. Obstajajo določeni dokazi, da se tveganje za pljučnico povečuje s povečevanjem odmerka steroidov, vendar to ni bilo dokončno dokazano v vseh študijah.

Ni dokončnih kliničnih dokazov, da se stopnja tveganja za pljučnico znotraj skupine inhalacijskih kortikosteroidnih zdravil razlikuje.

Zdravniki morajo biti pri bolnikih s KOPB pozorni na morebiten pojav pljučnice, kajti klinične značilnosti takšne okužbe se prekrivajo s simptomi poslabšanj KOPB.

Med dejavniki tveganja za pljučnico pri bolnikih s KOPB so trenutno kajenje, višja starost, nizek indeks telesne mase (ITM) in huda oblika KOPB.

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, zaviranje rasti pri otrocih in mladostnikih, zmanjšanje mineralne gostote kosti, katarakta, glavkom ter redkeje vrsta psiholoških in vedenjskih učinkov vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresijo (zlasti pri otrocih). Pomembno je, da se odmerek inhalacijskega kortikosteroida titrira do najmanjšega odmerka, ki še zagotavlja učinkovit nadzor astme.

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 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, navzea, bruhanje, hipotenzija, motnje zavesti, hipoglikemija in konvulzije. Med obdobji stresa ali ob načrtovanem kirurškem posegu bo morda potrebna dodatna zaščita s sistemskimi kortikosteroidi.

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, v 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.

Zdravilo Foster NEXThaler je treba uporabljati previdno pri bolnikih z aktivno ali mirujočo pljučno tuberkulozo ter glivičnimi ali virusnimi okužbami dihal.

Zdravilo Foster NEXThaler je potrebno uporabljati previdno (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 NEXThaler je potrebno 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 lahko hipoksija 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 poveča koncentracijo glukoze v krvi. Zato je treba bolnikom s sladkorno boleznijo natančno spremljati vrednosti glukoze v krvi.

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

Bolnikom je potrebno svetovati, da naj po inhalaciji predpisanega odmerka usta splaknejo ali grgrajo vodo ali si umijejo zobe. Tako bo tveganje za orofaringealne glivične okužbe in hripavost manjše.

Motnje vida

Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev

k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topični uporabi kortikosteroidov.

Zdravilo vsebuje laktozo, ki vsebuje majhno količino mlečnih beljakovin, ki lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Beklometazondipropionat se zelo hitro presnovi z esterazami.

Beklometazon je manj odvisen od presnove s pomočjo encimov CYP3A kot nekateri drugi kortikosteroidi in na splošno medsebojno delovanje ni verjetno, vendar ni mogoče izključiti možnosti sistemskih učinkov pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A (npr. ritonavirja, kobicistata), zato se pri uporabi tovrstnih učinkovin priporočata previdnost in ustrezno spremljanje.

Farmakodinamsko medsebojno delovanje

Pri bolnikih z astmo se izogibajte uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (vključno s kapljicami za oko). Če zaradi nujnih razlogov uporabite antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, se bo učinek formoterola zmanjšal ali ga sploh ne bo.

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki vsebujejo beta-adrenergične ima lahko aditiven učinek, zato je potrebna previdnost, če hkrati s formoterolom predpišete teofilin ali druga beta-adrenergična zdravila.

Sočasno zdravljenje s kinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, fenotiazini, določenimi antihistaminiki (npr. terfenadinom), 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.

Pri bolnikih, ki sočasno dobivajo anestezijo s halogeniranimi ogljikovodiki, je povečano tveganje za nastanek motnj srčnega ritma.

Sočasno zdravljenje s ksantinskimi derivati, steroidi ali diuretiki lahko poveča 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.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Foster NEXThaler pri nosečnicah. Študije s kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola na živalih so po visoki sistemski izpostavljenosti pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja in plod (glejte poglavje 5.3). Veliki odmerki kortikosteroidov pri bregih živalih povzročajo nepravilnosti v razvoju ploda vključno z palatoshizo in intrauterinim zaostankom v rasti. Zaradi tokolitičnega delovanja simpatikomimetikov beta₂ je potrebna

posebna previdnost v času do poroda. 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. Uporaba zdravila Foster NEXThaler pride med nosečnostjo v poštev le, če pričakovane koristi odtehtajo možna tveganja.

Dojenje

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

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

Ni znano, ali formoterol pri človeku prehaja v materino mleko, našli pa so ga v mleku doječih živali. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Foster NEXThaler, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Foster NEXThaler nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Varnost zdravila Foster NEXThaler, prašek za inhaliranje so v glavnem ocenili z obliko z manjšo jakostjo (100 mikrogramov/6 mikrogramov).

Najpogostejši neželeni učinek je tremor. V 12-tedenskem kliničnem preskušanju zdravila Foster NEXThaler 100 mikrogramov/6 mikrogramov so tremor opazili samo med shemo zdravljenja z največjim odmerkom (400 mikrogramov/24 mikrogramov na dan); najpogosteje se je pojavil na začetku zdravljenja in je bil blag. Zaradi tremorja niso iz preskušanja umaknili nobenega bolnika.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z astmo

Varnost zdravila Foster NEXThaler 100 mikrogramov/6 mikrogramov so ocenili v z učinkovino in placebo kontroliranih kliničnih preskušanjih; v teh preskušanjih je bilo zdravilo izpostavljenih 719 bolnikov, starih 12 let ali več, ki so imeli različno hudo obliko astme. Incidenca neželenih učinkov v spodnji preglednici se nanaša na bolnike z astmo, stare 12 let ali več; temelji na izsledkih o varnosti iz dveh ključnih kliničnih preskušanj, v katerih so zdravilo Foster NEXThaler 100 mikrogramov/6 mikrogramov v obdobju od 8 do 12 tednov uporabljali v odmerkih, priporočenih v tem povzetku glavnih značilnosti zdravila. V kliničnih preskušanjih z zdravilom Foster NEXThaler 100 mikrogramov/6 mikrogramov niso opazili psihiatričnih motenj, ki pa so v preglednico vključene kot možni učinek skupine inhalacijskih kortikosteroidov.

Neželeni učinki, povezani z beklometazondipropionatom in formoterolom, uporabljenima v fiksni kombinaciji zdravila Foster NEXThaler, so navedeni spodaj po organskih sistemih. 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).

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis	občasni
	kandidoza ust	občasni
	pljučnica (pri bolnikih s KOPB)	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	hipertrigliceridemija	občasni
Psihiatrične motnje	psihomotorična hiperaktivnost, motnje spanja, anksioznost, depresija, agresija, vedenjske spremembe (zlasti pri otrocih)	neznana
Očesne bolezni	zamegljen vid (glejte poglavje 4.4)	neznana
Bolezni živčevja	tremor	pogosti
	glavobol	občasni
Srčne bolezni	tahikardija	občasni
	sinusna bradikardija	občasni
	angina pektoris	občasni
	ishemija miokarda	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	draženje žrela, poslabšanje astme	občasni
	dispneja	občasni
	orofaringealna bolečina	občasni
	disfonija	občasni

	kašelj	občasni
Bolezni prebavil	navzea	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	občasni
	razdražljivost	občasni
Preiskave	podaljšanje intervala QTc	občasni
	zmanjšanje vrednosti prostega kortizola v urinu	občasni
	zmanjšanje vrednosti kortizola v krvi	občasni
	zvečanje vrednosti kalija v krvi	občasni
	zvečanje vrednosti glukoze v krvi	občasni
	slaba progresija zobca R na elektrokardiogramu	občasni

Med opaženimi neželenimi učinki so tipično s formoterolom povezani: tremor, glavobol, tahikardija, sinusna bradikardija, angina pektoris, ishemija miokarda in podaljšanje intervala QTc.

Neželeni učinki, tipično povezani z beklometazondipropionatom, so: nazofaringitis, kandidoza ust, disfonija, draženje žrela, razdražljivost, zmanjšanje vrednosti prostega kortizola v urinu, zmanjšanje vrednosti kortizola v krvi, zvečanje vrednosti glukoze v krvi.

Dodatni neželeni učinki, ki jih sicer niso opazili med klinično uporabo zdravila Foster NEXThaler 100 mikrogramov/6 mikrogramov, a so tipično povezani z inhalacijsko uporabo beklometazondipropionata, so druge glivične okužbe ust in pljučnica. Občasno so bile med zdravljenjem z inhalacijskimi kortikosteroidi opisane motnje okušanja.

Glejte poglavje 4.4 za ukrepe za zmanjšanje pojavljanja glivičnih okužb ust, kandidoze ust in disfonije.

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

Dodatni neželeni učinki, ki jih sicer niso opazili med klinično uporabo terapevtskih odmerkov zdravila Foster NEXThaler 100 mikrogramov/6 mikrogramov, a so tipično povezani z uporabo agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂, kakršen je formoterol, so palpitacije, atrijska fibrilacija, ventrikularne ekstrasistole, tahiaritmija, potencialno resna hipokaliemija in zvišanje/znižanje krvnega tlaka. Občasno

so bili med zdravljenjem z inhalacijskim formoterolom opisani nespečnost, omotica, nemir in anksioznost. Formoterol lahko povzroči tudi mišične krče in mialgijo.

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

Tako kot pri drugih inhalacijskih zdravilih se lahko tudi po uporabi tega zdravila pojavi paradoksen bronhospazem s takojšnjim poslabšanjem piskajočega dihanja, kašlja in kratke sape (glejte poglavje 4.4).

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

Največji priporočeni odmerek zdravila Foster NEXThaler za enkratno uporabo je ena inhalacija.

Pri bolnikih z astmo so bili proučeni vdihani odmerki inhalacijske raztopine pod tlakom do dvanajst kumulativnih sprožitvev, 100 mikrogramov/6 mikrogramov vsaka (skupaj 1.200 mikrogramov beklometazondipropionata in 72 mikrogramov formoterola). Ti kumulativni odmerki niso nenormalno spremenili vitalnih znakov. Zabeležili tudi niso ne resnih in ne 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.

Enkratni supraterepevtski odmerki do 800 mikrogramov beklometazondipropionata in 48 mikrogramov formoterola, uporabljeni z zdravilom Foster NEXThaler 100 mikrogramov/6 mikrogramov pri bolnikih s KOPB, so običajno varni in se dobro prenašajo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Inhalacijski adrenergiki, adrenergiki v kombinaciji s kortikosteroidi ali drugimi učinkovinami razen antiholinergikov.

Oznaka ATC: R03AK08

Mehanizmi delovanja in farmakodinamični učinki

Zdravilo Foster NEXThaler vsebuje beklometazondipropionat in formoterol v obliki suhega praška, iz katerega nastane aerosol z izredno majhnimi delci s povprečnim masnim aerodinamičnim premerom (MMAD – “*mass median aerodynamic diameter*”) od 1,4 do 1,7 mikrometrov in soodlaganjem obeh sestavin. Delci aerosola zdravila Foster NEXThaler so v povprečju precej manjši od delcev, ki jih dostavijo formulacije, v katerih velikost delcev ni tako majhna.

Študija z radioaktivno označenim zdravilom Foster NEXThaler 100 mikrogramov/6 mikrogramov je pri odraslih z astmo pokazala, da se velik delež (ocenjeni delež: 42 % nominalnega odmerka) zdravila odloži v pljučih, odlaganje pa je po dihalnih poteh homogeno. Te značilnosti dostave podpirajo uporabo majhnega odmerka kortikosteroida z okrepljenimi lokalnimi farmakodinamičnimi učinki, za katere je ugotovljeno, da so enakovredni ustrezni inhalacijski raztopini pod tlakom.

Učinkovini zdravila Foster NEXThaler imata različen način delovanja. Tako kot pri drugih kombinacijah inhalacijskih 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 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.

Klinične izkušnje

ASTMA (vzdrževalno zdravljenje)

Učinkovitost obeh učinkovin zdravila Foster NEXThaler, praška za inhaliranje so ocenili pri manjši jakosti (100 mikrogramov/6 mikrogramov) v treh ločenih študijah pri bolnikih z zmerno do hudo persistentno astmo. Primerjava je bila narejena z inhalacijsko raztopino pod tlakom, v jakosti 100 mikrogramov/6 mikrogramov. V celoti je pričakovana učinkovitost obeh inhalatorjev v klinični praksi enakovredna tako z eno kot z dvema inhalacijama dvakrat na dan.

V prvi študiji je bil primarni cilj ocena učinkovitosti inhalacijske kortikosteroidne učinkovine, merjene glede na bronhodilatacijo (FEV_1 pred odmerkom). Klinično pomembno izboljšanje FEV_1 pred odmerkom so na koncu 3-mesečnega obdobja zdravljenja v primerjavi z izhodišnimi vrednostmi zabeležili pri 696 bolnikih z zmerno do hudo simptomatsko astmo z eno inhalacijo dvakrat na dan in dvema inhalacijama dvakrat na dan obeh oblik. Ugotovili so povprečno povečanje za vsaj 250 ml. FEV_1 pred odmerkom se pri uporabi obeh zdravil Foster NEXThaler 100 mikrogramov/6 mikrogramov, prašek za inhaliranje in Foster 100 mikrogramov/6 mikrogramov, inhalacijska raztopina pod tlakom, ni klinično pomembno razlikoval pri nobenem odmerku. Signifikanten odziv na odmerek so ugotovili za jutranji PEF. Statistična značilnost odziva na odmerek za FEV_1 pred odmerkom ni bila dosežena. Ocena urejenosti astme, na primer jutranji in večerni seštevki simptomov astme in odstotek dni brez simptomov, so se od začetka študije pa do konca obdobja zdravljenja pomembno izboljšali, zlasti pri uporabi večjih odmerkov obeh oblik.

V drugi študiji je bil primarni cilj ocena učinkovitosti dolgodelujoče beta₂-agonistične komponente zdravila Foster NEXThaler 100 mikrogramov/6 mikrogramov. V tej študiji so merili bronhodilatacijo na začetku in do 12 ur po uporabi enkratnega odmerka z zaporednimi spirometrijskimi ocenami FEV_1 (FEV_1 AUC med vsaj 80 % trajanja delovanja formoterola). V primerjavi s placebom je zdravilo Foster NEXThaler 100 mikrogramov/6 mikrogramov (ena inhalacija in štiri inhalacije obeh učinkovin) pomembno izboljšalo FEV_1 AUC₀₋₁₂. Oba odmerka zdravila Foster NEXThaler, prašek za inhaliranje sta bila neinferiorna ustreznima odmerkoma inhalacijske raztopine pod tlakom. Z obema oblikama so ugotovili statistično značilen odziv na odmerek med majhnim in velikim odmerkom.

V tretji študiji so po 4-tedenskem obdobju uvajanja s fiksno kombinacijo beklometazondipropionat/formoterol, inhalacijska raztopina pod tlakom (ena inhalacija dvakrat na dan), 755 urejenih bolnikov z astmo randomizirali na 8 tednov zdravljenja z enakim inhalatorjem, z zdravilom Foster NEXThaler 100 mikrogramov/6 mikrogramov, prašek za inhaliranje ali s 100 mikrogrami beklometazondipropionata v prašku za inhaliranje; vsi so uporabljali eno inhalacijo dvakrat na dan. Primarni cilj je bila sprememba povprečnega jutranjega ekspiracijskega pretoka (PEF) od izhodišča med celotnim obdobjem zdravljenja. Po 8 tednih zdravljenja se primarni cilj študije med obema inhalatorjema s kombinacijo ni razlikoval in oba sta bila pomembno boljša kot samostojno zdravljenje z beklometazondipropionatom. Med obema inhalatorjema s kombinacijo ni bilo razlik v obsegu simptomov glede na vprašalnik o urejenosti astme in število dni brez uporabe "rešilnega" zdravila.

KOPB

Z odprto študijo s placebom so preverili ali na možni inspiratorni pretok skozi inhalator NEXThaler ne vplivajo bolnikova starost, bolezen in resnost bolezni, se pravi, da lahko aktiviranje (sprožitev) in dostavo zdravila iz pripomočka dosežejo vsi bolniki. Primarni opazovani cilj študije je bil odstotek bolnikov v vsaki starostni skupini in skupini bolezni, ki so lahko sprožili inhalator. V preskušanju je sodelovalo 89 bolnikov, starih od 5 do 84 let, vključno z bolniki z zmerno ali hudo astmo (zmerna: $FEV_1 > 60$ % predvidenega, huda: ≤ 60 % predvidenega) ter bolniki z zmerno ali hudo KOPB

(zmerna: FEV₁ ≥ 50 % predvidenega, huda: < 50 % predvidenega). Vsi bolniki, ne glede na starost, bolezen ali resnost bolezni, so lahko ustvarili zadosten inspiratorni pretok za sprožitev inhalatorja NEXThaler.

Dodatna odprta študija s placebom je z oceno inspiratornega pretoka skozi zdravilo Foster NEXThaler 100 mikrogramov/6 mikrogramov pokazala, da so lahko bolniki z blago do hudo KOPB pripomoček učinkovito aktivirali in uporabljali ne glede na svoje funkcijske omejitve.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Inhalacijski 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 in absorpcije zaužitega odmerka v prebavilih. Biološka uporabnost zaužitega beklometazondipropionata je zanemarljiva, toda zaradi predsistemske pretvorbe v beklometazon-17-monopropionat se del odmerka absorbira v obliki aktivnega presnovka.

Sistemska izpostavljenost se približno linearno povečuje z večanjem inhaliranega odmerka.

Po vdihu iz odmernega inhalatorja pod tlakom je absolutna biološka uporabnost 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 velika tkivna porazdelitev njegovega aktivnega presnovka (424 l). Presnovno odstranjevanje beklometazondipropionata poteka predvsem (82 %) z nastajanjem njegovega aktivnega presnovka beklometazon-17-monopropionata.

Vezava na beljakovine v plazmi je zmerno velika (87 %).

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 in 2,7 ure za beklometazon-17-monopropionat.

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 odmerka, ki ga bolnik pogoltne po uporabi zdravila z odmernim inhalatorjem (MDI - "metered dose inhaler"), je lahko od 60 do 90 %. Vsaj 65 % pogoltnjenega deleža se absorbira iz prebavil. Nespremenjena učinkovina 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 nasičenja vezave. Po peroralni uporabi določeni eliminacijski razpolovni čas je 2 uri do 3 ure. Absorpcija formoterola je po inhalaciji od 12 do 96 mikrogramov formoteroliževega 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- mikrogramov odmerka pri 12 zdravih prostovoljcih, je ugotovljeni povprečni terminalni eliminacijski razpolovni čas 10 ur. V obliki enantiomera (R,R) se je v urinu izločilo 40 % nespremenjene učinkovine, v obliki enantiomera (S,S) pa 60 %. Relativni delež obeh enantiomerov je bil v proučevanem območju odmerkov stalen in 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 pojavilo v urinu v obliki nespremenjene učinkovine, do 8 % odmerka pa v obliki glukuronida. V celoti se 67 % peroralnega odmerka formoterola izloči v urinu (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.

Klinične izkušnje

Sistemska izpostavljenost beklometazondipropionatu in formoterolu pri uporabi kombinacije so primerjali z izpostavljenostjo pri uporabi posameznih učinkovin. Farmakokinetičnih ali

farmakodinamičnih (sistemskih) medsebojnih delovanj med beklometazondipropionatom in formoterolom niso ugotovili.

V farmakokinetični študiji enkratnega odmerka so pri zdravih osebah primerjali pljučno uporabnost (s postopkom blokiranja oglja) in celotno sistemsko izpostavljenost (brez blokiranja oglja) oblike zdravila Foster NEXThaler 200/12 mikrogramov inhalator s suhim praškom (DPI-dry powder inhalator) in oblike beklometazondipropionata/formoterolijevega fumarata dihidrata 100/6 mikrogramov DPI.

Rezultati te študije kažejo, da sta celotna sistemsko izpostavljenost in pljučna uporabnost formoterola, beklometazondipropionata in beklometazon-17-monopropionata po uporabi zdravila Foster NEXThaler 200/12 DPI (dve inhalaciji) praktično enaki kot po uporabi zdravila Foster NEXThaler 100/6 DPI (štiri inhalacije): 90-odstotna intervala zaupanja za razmerje med zdraviloma (200/12 v primerjavi s 100/6) sta bila za vse primarne farmakokinetične spremenljivke (AUC_{0-t} in C_{max} za formoterolijev fumarat, beklometazonpropionat in beklometazon-17-monopropionata z in brez blokiranja oglja) popolnoma znotraj območja sprejemljivosti od 80 do 125 %, ki velja za bioekvivalentnost.

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. Prisotnost velikih odmerkov beklometazondipropionata je bila povezana z manjšo plodnostjo samic, manjšim številom implantacij 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 opažali podaljšanje gestacije in poroda; ta učinek je mogoče pripisati znanim tokolitničnim učinkom simpatikomimetikov β_2 . Te učinke so ugotovili, ko je bila koncentracija formoterola v plazmi pri samicah materah manjša od koncentracije, pričakovane pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Foster NEXThaler.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat (vsebuje majhno količino mlečnih beljakovin)

magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Zdravilo je treba uporabiti v 6 mesecih po prvem odprtju mošnjička.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Inhalator shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Inhalator vzemite iz mošnjička (folijskega pakiranja) šele tik pred prvo uporabo.

Pred prvim odprtjem mošnjička:

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Po prvem odprtju mošnjička:

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena škatla vsebuje 1, 2 ali 3 inhalatorje NEXThaler, vsak omogoča 60 inhalacij.

Vsak inhalator je pakiran v toplotno zapečaten zaščitni mošnjiček (folijsko pakiranje), izdelano iz PET/Al/PE (polietilentereftalat/aluminij/polietilen) ali PA/Al/PE (poliamid/aluminij/polietilen).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Zdravilo Foster NEXThaler je večodmerni pripomoček za inhaliranje. Pripomoček je sestavljen iz ohišja, ki obsega spodnji del z okencem za prikaz števila preostalih odmerkov in integralen pokrovček. Odprtje pokrovčka tudi požene mehanizem števca odmerkov in razkrije ustnik, skozi katerega se inhalira zdravilo. Spodnji del ohišja in ustnik sta izdelana iz akrilonitril-butadienstirena, pokrovček pa je izdelan iz polipropilena.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite 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/07/00656/025-027

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21.6.2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 3. 2020