

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Foster NextHaler, 100/6 mikrogrammi/pihustusannuses inhalatsioonipulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks mõõdetud annus inhalatsioonipulbrit sisaldab:

100 mikrogrammi veevaba beklometasoonidipropionaati ja 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati.

See vastab väljutatavale annusele (pihustist väljutatud annus): 81,9 mikrogrammi veevaba beklometasoonidipropionaati ja 5,0 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati.

INN: *Beclomethasonum, formoterolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga pihustus sisaldab 9,9 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Inhalatsioonipulber.

Mitmeannuseline inhalaator sisaldab valget või peaaegu valget pulbrit.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Astma

Astma regulaarseks raviks täiskasvanutel, kui inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise beeta2-agonisti kombineeritud kasutamine on sobiv:

- patsientidel, kellel inhaleeritavad kortikosteroidid ja „vastavalt vajadusele“ inhaleeritavad lühitoimelised beeta2-agonistid ei taga piisavat kontrolli

või

- patsientidel, kellel on juba saavutatud piisav kontroll inhaleeritavate kortikosteroidide ja pikatoimeliste beeta2-agonistidega.

#### Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

Raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ( $FEV_1 < 50\%$  normist) ja korduvate ägenemiste anamneesiga patsientide sümptomaatiline ravi, kui väljendunud haigussümptomid püsivad vaatamata regulaarsele ravile pikatoimeliste bronhodilataatoritega.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Foster NextHaler on inhaleerimiseks.

#### **ASTMA**

Foster NextHaler ei ole ette nähtud astma ravi alustamiseks. Foster NextHaler'i komponentide annused on individuaalsed ning neid tuleb kohandada vastavalt haiguse raskusele. Sellega peab arvestama mitte ainult ravi alustamisel kombineeritud preparaadiga vaid ka annuse kohandamisel. Kui

patsient peaks vajama kombineeritud ravi teiste annustega, kui seda on antud inhaleeritavas ravimis, tuleb talle välja kirjutada vajalikus annuses sobiv beeta2-agonist ja/või kortikosteroid eraldi inhalaatoritena.

Ülipeenete osakeste suuruse tõttu on vajalik annuse kohandamine üleminekul mitte-ülipeenid osakesi sisaldavalt vormilt Foster NextHaler'ile. Kui patsient viiakse üle uuele ravimile, tuleb arvesse võtta, et Foster NextHaleri puhul on beklometasoonidipropionaadi soovituslik annus väiksem, võrreldes senise mitte ülipeene beklometasoonidipropionaati sisaldava ravimvormiga, ning tuleb seetõttu kohandada vastavalt patsiendi individuaalsetele vajadustele. Patsientide puhul, kellel vahetatakse FOSTER'i inhalatsiooniaerosool FOSTER NextHaler'i inhalatsioonipulbri vastu, ei ole annuse kohandamine vajalik.

Kasutusel on 2 raviviisi:

- A. Säilitusravi:** FOSTER NextHaler'it kasutatakse regulaarse säilitusravina ning vajadusel kasutatakse eraldi kiiretoimelist bronhodilataatorit.
- B. Säilitus- ja hooravi:** FOSTER NextHaler'it kasutatakse regulaarse säilitusravina ning vajadusel astma sümptomite leevendamiseks.

#### **A. Säilitusravi**

Patsiente tuleb nõustada, et nad kannaksid alati kaasas eraldi kiiretoimelist bronhodilataatorit juhuks kui on vaja esmaabi.

#### ***Annustamissoovitused 18-aastastele ja vanematele täiskasvanutele:***

1 või 2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Maksimaalne ööpäevane annus on 4 inhalatsiooni.

#### **B. Säilitus- ja hooravi**

Patsiendid kasutavad igapäevaselt FOSTER NextHaler'i säilitusannust ning lisaks kasutavad seda vastavalt vajadusele astma sümptomite leevendamiseks. Patsiente tuleb nõustada, et nad kannaksid FOSTER NextHaler'it alati endaga kaasas juhuks kui on vaja esmaabi.

FOSTER NextHaler'i kasutamist nii säilitus- kui hooravina tuleb eriti kaaluda patsientide puhul:

- kelle astma ei ole täielikult kontrolli all ja kes vajavad pidevalt leevendavaid ravimeid,
- kellel on esinenud astma ägenemist, mis on vajanud meditsiinilist sekkumist.

Patsiente, kes kasutavad sageli vajadusel FOSTER NextHaler'i suuri annuseid, tuleb pidevalt jälgida annusest sõltuvate kõrvaltoimete suhtes.

#### ***Annustamissoovitused 18-aastastele ja vanematele täiskasvanutele:***

Soovituslik säilitusannus on 1 inhalatsioon kaks korda ööpäevas (1 inhalatsioon hommikul ja 1 inhalatsioon õhtul).

Sümptomite leevendamiseks peavad patsiendid manustama 1 täiendava inhalatsiooniannuse vastavalt vajadusele. Sümptomite püsimise korral mõne minuti möödudes, tuleb manustada lisaannus.

#### **Maksimaalne ööpäevane annus on 8 inhalatsiooni.**

Patsientidel, kes vajavad sageli leevendava inhalatsiooni manustamist, tuleb rangelt soovitada pöördumist arsti poole. Nende astmaravi tuleb uuesti hinnata ning kaaluda nende säilitusravi muutmist.

#### ***Annustamissoovitused lastele ja alla 18-aastastele noorukitele:***

**Foster NextHaler'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aastat ei ole tõestatud. Ohtuse kaalutlustel ei tohi Foster NextHaler'it 5...11-aastastel lastel kasutada.**

**Saadaolevad andmed selles vanuserühmas on toodud lõikudes 5.1 ja 5.2. Antud hetkel teadaolevad kliinilised andmed ravimi kasutamise kohta 12...17-aastastel noorukitel on toodud lõikudes 4.8 ja 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.**

Patsiendid peavad regulaarselt arsti külastama, et hoida Foster NextHaler'i annus optimaalsel tasemel ning seda tohib muuta vaid arsti nõuandel. Annus tiitritakse väiksema võimaliku annuseni, mille juures säilib kontroll sümptomite üle. Kui madalaima soovitatud annuse juures säilib kontroll astma sümptomite üle, tuleb edasises ravis proovida, kas kontroll astma sümptomite üle säilib ka ainult inhaleeritava kortikosteroidiga.

Patientidele tuleb soovitada Foster NextHaler'i igapäevast kasutamist, isegi kui sümptomid puuduvad.

### **Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)**

#### ***Annustamissoovitused 18-aastastele ja vanematele täiskasvanutele:***

Kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

#### ***Patsientide erigrupid***

Eakate patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik.

Foster NextHaler'i kasutamise kohta neeru- või maksakahjustusega patsientidel andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

#### ***Manustamisviis***

NextHaler on hingamise abil kasutatav inhalaator. On tõestatud, et mõõduka kuni raske astmaga patsiendid ning KOK patsiendid on võimelised tekitama sissehingatava õhuvoolu, mis on vajalik NextHaler'i kasutamiseks (vt lõik 5.1). NextHaler'iga manustatav annus on sõltuv sissehingatavast õhuvoolest, mida see patsientide grupp on võimeline läbi inhalaatori saavutama.

NextHaler'i inhalaatori korrektne kasutamine on raviedukuse tagamisel esmatähtis. Patsiendile tuleb selgitada, et ta loeks enne ravimi kasutamist hoolikalt pakendi infolehte ning järgiks seal toodud kasutusjuhiseid. Kasutusjuhised on toodud allpool.

Annuseloendaja aknas asuv number ei vähene kaane sulgemisel, kui annust ei ole läbi inhalaatori manustatud.

Patsienti tuleb juhendada, et inhalaatori kaant tohib avada vaid vajadusel. Juhul kui patsient avab inhalaatori kaane, ei inhaleeri ning sulgeb taas kaane, liigub annus tagasi inhalaatori pulbri mahutisse; järgmise annuse võib ohutult manustada.

Patsient peab pärast inhaleerimist loputama veega suud või kuristama või harjama hambaid (vt lõik 4.4).

## **NEXTHALER INHALAATORI KASUTUSJUHEND**

Foster NextHaler on saadaval kahe pakendisuurusena:

- inhalaator, mis sisaldab 120 annust
- inhalaator, mis sisaldab 180 annust

### **A. Pakendi sisu**

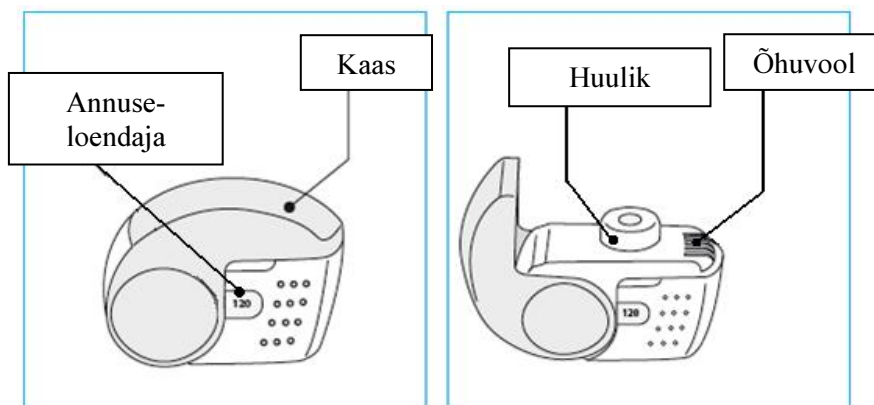
Lisateavet pakendi sisu kohta vt lõik 6.5. **Juhul kui pakendi sisu ei vasta lõigus 6.5 kirjeldatule, tagastage inhalaator sellele, kellelt te selle saite ja küsige uus.**

### **B. Üldised hoiatused ja ettevaatusabinõud**

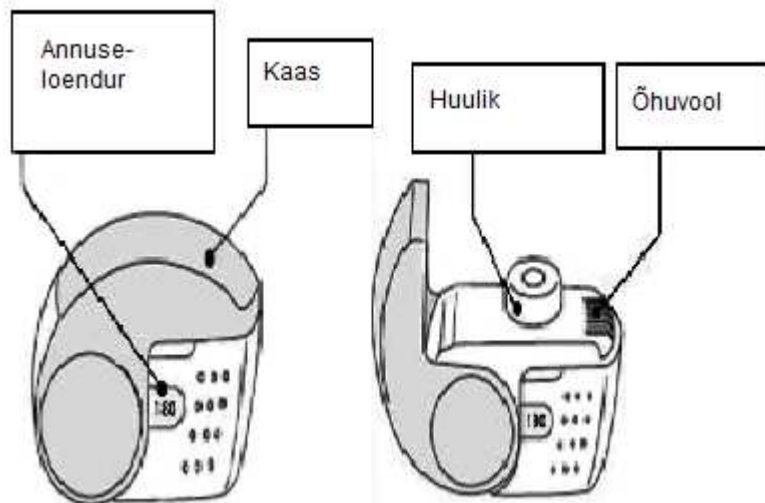
- **Ärge** eemaldage inhalaatorit ümbrisest juhul, kui te ei kavatse seda kohe kasutada.
- Kasutage inhalaatorit ainult nii, nagu on näidatud.
- Hoidke kaas kinnises asendis kuni järgmise annustamiseni inhalaatorist.
- Kui te ei kasuta inhalaatorit, hoidke seda puhtas ja kuivas kohas.
- **Ärge** katsetage mis tahes põhjusel oma NextHaler'i inhalaatorit osadeks võtta.

### C. Teie NextHaler inhalaatori olulised omadused

**120-** kui kasutate inhalaatorit, mis sisaldab 120 annust



**180-** kui kasutate inhalaatorit, mis sisaldab 180 annust

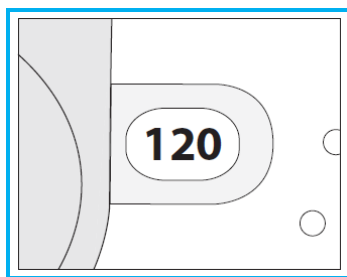


Annuse manustamisel Nexthaler inhalaatorist on vajalik vaid 3 lihtsalt sammu: Ava, inhaleeri, sulge.

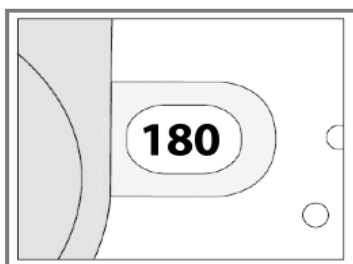
### D. Enne uue Nexthaler'i kasutamist

- 1. Avage ümbris ja võtke inhalaator välja.**
  - Ärge kasutage oma inhalaatorit, kui ümbris ei ole kinni või on kahjustatud - tagastage see sinna, kust te selle saite ja küsige uus.
  - Kirjutage pakendi avamise kuupäev karbil olevale sildile.
- 2. Hinnake oma inhalaatorit.**
  - Kui inhalaator näib olevat katki või kahjustatud, tagastage see sinna, kust te selle saite ja küsige uus.
- 3. Kontrollige annuseloendajat. Kui teil on uus inhalaator, siis peab annuseloendajas olema nähtav "120 või 180".**
  - Ärge kasutage uut inhalaatorit, kui number annuseloendajas on väiksem kui "120 või 180" – tagastage see sinna, kust te selle saite ja küsige uus.

**120-** kui kasutate inhalaatorit, mis sisaldab 120 annust



**180-** kui kasutate inhalaatorit, mis sisaldab 180 annust



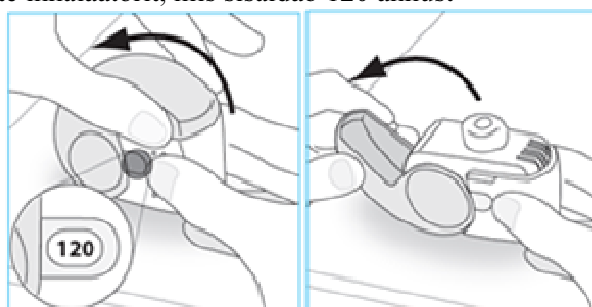
**E. Kuidas NextHaler inhalaatorit kasutada**

- Kui te ei ole kindel, kas te saate ravimit õiges annuses, võtke ühendust oma arsti või apteekriga.
- Kui te ei ole kindel, kas pärast inhaleerimist arv annuseloendajas vähenes, oodake järgmise annuse manustamise ajani ja manustage see nagu tavapäraselt. Ärge manustage täiendavat annust.

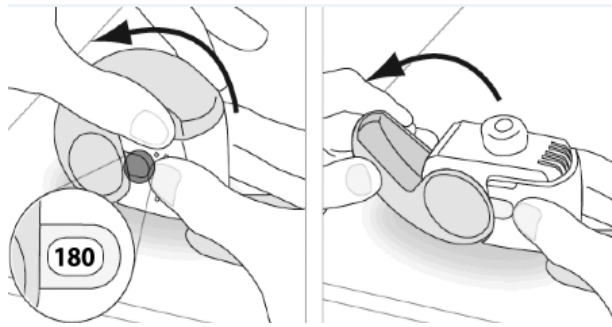
**E.1. Avage**

1. **Hoidke inhalaatorit kindlalt püstises asendis.**
2. **Kontrollige järelejäänud annuste arvu: number vahemikus “1” ja “120 või 180” näitab, et veel on annuseid alles.**
  - Kui annuseloendaja näitab “0”, siis ei ole annuseid alles – visake inhalaator ära ja ostke uus.
3. **Avage kaas täielikult**

**120-** kui kasutate inhalaatorit, mis sisaldab 120 annust



**180-** kui kasutate inhalaatorit, mis sisaldab 180 annust

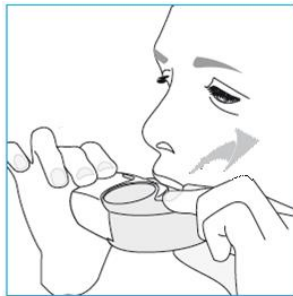


4. **Enne inhaleerimist hingake välja nii kaua kuni see tundub teile mugav.**
  - Ärge hingake välja läbi inhalaatori.

## E.2. Inhaleerige

Võimalusel seiske inhaleerimise ajal püsti või istuge nii, et ülakeha on püstises asendis.

1. **Tõstke inhalaator suu juurde ja asetage oma huuled ümber huuliku.**
  - Ärge katke õhuava kui te oma inhalaatorit hoiate.
  - Ärge inhaleerige läbi õhuava
2. **Hingake kiirelt ja sügavalt läbi suu**
  - Te võite tunda maitset annuse manustamisel.
  - Te võite manustamisel kuulda või tunda klõpsatust.
  - Ärge inhaleerige läbi nina.
  - Ärge eemaldage inhalaatorit huultelt inhalatsiooni ajal.

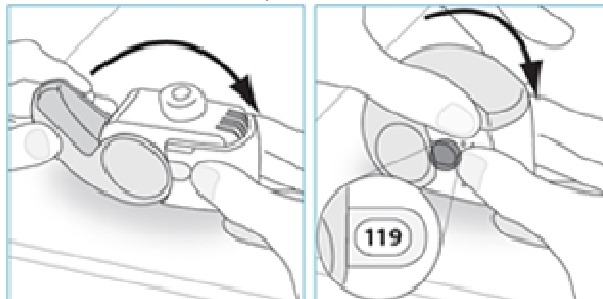


3. **Eemaldage inhalaator oma suult.**
4. **Hoidke hinge kinni 5 kuni 10 sekundit või nii kaua, kuni see tundub teie jaoks mugav.**
5. **Hingake aeglaselt välja.**
  - Ärge hingake välja läbi oma inhalaatori.

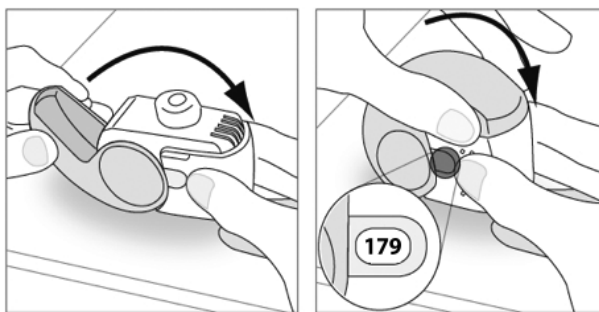
## E.3. Sulgege

1. **Asetage oma inhalaator tagasi püstisesse asendisse ja sulgege kaas täielikult.**
2. **Kontrollige, et doos annuseloendajas vähenes.**

120- kui kasutate inhalaatorit, mis sisaldab 120 annust



180- kui kasutate inhalaatorit, mis sisaldab 180 annust



### 3. Kui te peate võtma veel ühe annuse, korrake samme E.1 kuni E.3.

#### F. Puhastamine

- Tavaliselt ei ole vaja inhalaatorit puhastada.
- Vajadusel võite te oma inhalaatorit puhastada pärast kasutamist kuiva lapiga või salvrätiga.
  - Ärge puhastage oma inhalaatorit vee või teiste vedelikega. Hoidke see kuivana.

#### G. Säilitamine

Lisateavet säilitamistingimuste ja hävitamise juhendi kohta vt lõigud 6.4 ja 6.6.

#### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus beklometasoonidipropionaadi, formoteroolfumaraatdihüdraadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi katkestamisel tuleb annust vähendada järk-järgult, ravi ei tohi katkestada järsult.

Astma ravi järgitakse tavaliselt astmelist skeemi ning patsiendi ravivastust tuleb jälgida kliiniliste tulemuste ja kopsufunktsiooni testide alusel.

Kui patsiendile tundub ravi ebapiisav, peab ta pöörduma arsti poole. Suurenenud vajadus täiendava kiiretoimelise bronhilõõgasti järele viitab seisundi halvenemisele ning nõuab astma ravi korrigeerimist. Äkiline ja süvenev astma on potentsiaalselt eluohtlik, mistõttu patsient vajab viivitamatult meditsiinilist abi. Sellisel juhul tuleb kaaluda inhaleeritava kortikosteroidi annuse suurendamist (kas inhaleeritav või suu kaudu manustatav) või infektsiooni kahtluse korral ravi antibakteriaalsete preparaatidega.

Patsiendid ei tohi ravi Foster NextHaler'iga alustada astma ägenemise ajal või kui astma on oluliselt halvenenud või astma sümptomid süvenevad kiiresti. Ravi ajal Foster NextHaler'iga võivad tekkida tõsised astmaga seotud kõrvaltoimed ja ägenemised. Patsientidele tuleb soovitada jätkata ravi Foster NextHaler'iga, kuid kui kontrolli astmasümptomite üle ei saavutata või sümptomid süvenevad, tuleb pöörduda arsti poole.

Nagu kõigi inhaleeritavate ravimite kasutamisel, võib ka vahetult pärast ravimi manustamist tekkida paradoksaalne bronhospasm koos sellega kaasneva vilistava hingamise, köha ja hingeldusega. Seda tuleb ravida otsekohe kiiretoimelise inhaleeritava bronhodilataatoriga. Ravi Foster NextHaler'iga tuleb koheselt katkestada, hinnata patsiendi seisundit ja vajadusel võtta kasutusele alternatiivsed ravimid.

Foster NextHaler ei ole ette nähtud astma ravi alustamiseks.

Ägeda astmahoo raviks tuleb patsientidele soovitada hoida lühitoimelist bronhilõõgastit alati käepärast; kas FOSTER NextHaler (patsientidel, kes kasutavad FOSTER NextHaler'it nii säilitus- kui hooraviks) või eraldi kasutatav kiiretoimeline bronhilõõgasti (patsientidel, kes kasutavad FOSTER NextHaler'it ainult säilitusravina).

Patsientidele tuleb rõhutada, et nad kasutaksid Foster NextHaler'it vastavalt arsti ettekirjutusele iga päev, isegi kui haigussümptomid puuduvad. Leevendava ravimina tuleb FOSTER NextHaler'it kasutada vaid astma sümptomite korral, kuid mitte korrapärase profülaktilise ravina, nt enne treeningut. Sellisel juhul tuleb kaaluda eraldi kiiretoimelise bronhilõõgasti kasutamist. Kui astma sümptomid on saadud kontrolli alla, võib alustada Foster NextHaler'i annuse järk-järgulist vähendamist. Annuse vähendamise perioodil on oluline patsiente regulaarselt jälgida. Kasutada tuleb Foster NextHaler'i väikseimat efektiivset annust (vt lõik 4.2).

#### Pneumoonia kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel

KOK patsientidel, kes saavad inhaleeritavaid kortikosteroide, on täheldatud pneumoonia juhtude, sealhulgas hospitaliseerimist vajavate juhtude, riski suurenemist. On mõningaid tõendeid, et pneumoonia risk suureneb steroidide annuse suurendamisega, kuid seda ei ole lõplikult kõikide uuringute käigus tõestatud.

Puuduvad kokkuvõtlikud kliinilised tõendid inhaleeritavate kortikosteroidide klassisisestes erinevustes pneumoonia riski ulatuse suhtes.

Arstid peavad olema valvsad pneumoonia tekke suhtes KOK patsientidel, kuna sellise infektsiooni kliinilised nähud kattuvad KOK'i ägenemise sümptomitega. Riskifaktorid pneumoonia tekkeks KOK'iga patsientidel on suitsetamine, kõrgem vanus, madal kehamassiindeks ja raskekujuline KOK.

Inhaleeritavate kortikosteroidide manustamisel võivad tekkida süsteemsed toimed, eriti suurte annuste pikaajalisel kasutamisel. Siiski on kõrvaltoimete tõenäosus väiksem võrreldes glükokortikosteroidide suukaudse manustamisega. Võimalike süsteemsete toimete hulka kuuluvad: Cushingi sündroom, Cushingoidsed tunnused, neerupealiste funktsiooni pärssumine, kasvupeetus lastel ja noorukitel, luu mineraalse tiheduse vähenemine, katarakti ja glaukoomi teke ning veel harvemini psühholoogilised toimed või toimed käitumisele, sh psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressioon (eriti lastel). Seetõttu on oluline, et patsienti regulaarselt jälgitakse ning inhaleeritava kortikosteroidi annust vähendatakse väikseima võimaliku annuseni, mille juures säilib kontroll astma sümptomite üle.

Inhaleeritavate kortikosteroidide pikaajaline kasutamine suurtes annustes võib tekitada neerupealiste pärssumise ja ägeda adrenaalse kriisi. Alla 16-aastased lapsed ja noorukid, kes inhaleerivad beklometasoonidipropionaati suuremates annustes kui soovitatud, on eriti suure riskiga. Ägedat adrenaalset kriisi potentsiaalselt vallandavad situatsioonid on: trauma, operatsioonid, infektsioonid või annuse kiire vähendamine. Esinevad sümptomid on tavaliselt ebamäärased ning võib esineda anoreksiat, ülakõhuvalu, kehakaalu langust, väsimust, peavalu, iiveldust, oksendamist, hüpotensiooni, teadvuse hägunemist, hüpoglükeemiat ja krampe. Stressi või elektiivse operatsiooni korral tuleb kaaluda süsteemsete kortikosteroidide täiendavat manustamist.

Suukaudselt ravilt inhaleeritavatele kortikoididele üleviidud patsiendid võivad jääda pärsitud adrenaalse reservi riskigruppi veel teatud ajaks. Samuti kuuluvad riskigruppi patsiendid, kes on varem vajanud nn „hädaabi“ steroidide suuri annuseid või on saanud pikka aega suurtes annustes ravi inhaleeritavate kortikosteroididega. Sellise jääkkahjustuse võimalust tuleb alati arvestada ootamatu või plaanilise operatsiooni korral, mis tõenäoliselt põhjustab stressi, ning tuleb kaaluda vajadust manustada täiendavalt glükokortikosteroidi. Enne elektiivseid protseduure tuleks neerupealiste funktsioonihäire ulatust lasta spetsialistil kontrollida.

Foster NextHaler'it tuleb ettevaatusega kasutada aktiivse või latentse kuluga kopsutuberkuloosi korral ning hingamisteede seen-ja viirusinfektsioonide korral.

Foster NextHaler'it tuleb ettevaatusega (mis sisaldab monitooringut) kasutada südame rütmihäiretega patsientidel, eriti 3. astme atrioventrikulaarse blokaadi ja tahhüarütmiate, idiopaatilise subvalvulaarse aordikaare stenoosi, hüpertroofilise obstruktiivse kardiomiopaatia, südame isheemiatõve, raske südamepuudulikkuse, raske arteriaalse hüpertensiooni ja aneurüsmi korral.

Ettevaatus on vajalik ka patsientide ravimisel, kellel on kas kaasasündinud või ravimite poolt tekitatud teadaolev või kahtlustatav QT-intervalli pikenemine (QTc > 0,44 sekundit). Formoterool ise võib põhjustada QT-intervalli pikenemist.



Ettevaatus on samuti vajalik Foster NextHaler'i kasutamisel türeotoksikoosi, *diabetes mellitus*'t, feokromotsütoomi ja ravimata hüpokaleemiat põdevate patsientide ravimisel.

Ravi beeta2-agonistidega võib põhjustada potentsiaalselt tõsist hüpokaleemiat. Eriti ettevaatlik tuleb olla raske astma korral, kuna hüpoksia võib hüpokaleemilist toimet süvendada. Hüpokaleemiat võivad potentseerida ka samaaegselt kasutatavad teised hüpokaleemiat indutseerivad ravimid, nt ksantiini derivaadid, steroidid ja diureetikumid (vt lõik 4.5). Ettevaatus on vajalik ka ebastabiilse astma korral, kui kasutatakse mitmeid „hädaabi” bronhodilataatoreid. Sellistes situatsioonides on soovitatav jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Formoterooli sissehingamisel võib suureneva vere glükoosisisaldus. Seetõttu tuleb diabeediga patsiendil vere glükoosisisaldust hoolikalt jälgida.

Kui planeeritakse operatsiooni halogeenitud üldanesteetikumide kasutamisega, tuleb jälgida, et Foster NextHaler'it ei kasutataks vähemalt 12 tundi enne anesteesia algust, kuna esineb risk südame arütmiate tekkeks.

Patsiendil tuleb soovitada, et pärast inhaleerimist tuleb loputada veega suud või kuristada või harjata hambaid, et minimeerida orofarüingealsete seeninfektsioonide ja düsfoonia tekkeriski.

See ravim sisaldab laktoosi. Laktoos sisaldab väikeses koguses piimavalke, mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### Nägemishäired

Kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel võib esineda nägemishäireid. Kui patsiendil tekib nägemise ähmastumine või muid nägemishäireid, tuleb kaalutleda patsiendi suunamist silmaarsti juurde, et uurida võimalikke põhjusi, milleks võivad olla kae, glaukoom või harvikaigused, nt tsentraalne seroosne korioretinopaatia (*central serous chorioretinopathy*, CSCR), mida on täheldatud kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### ***Farmakokineetilised koostoimed***

Beklometasoonidipropionaat metaboliseerub väga kiiresti esteraas-ensüümide abil.

Beklometasooni metabolism sõltub võrreldes teiste kortikosteroididega vähem CYP3A metabolismist ning üldiselt on koostoime ebatõenäoline, aga siiski ei saa välistada CYP3A tugevatoimeliste inhibiitorite (nt ritonaviir, kobitsistaat) samaaegselt kasutamisest tingitud võimalikku süsteemset mõju, mistõttu tuleb nende toimeainete kasutamisel olla ettevaatlik ja nende kasutamine peab toimuma asjakohase järelevalve all.

#### ***Farmakodünaamilised koostoimed***

Beetaadrenoblokaatorite (k.a silmatilgad) kasutamist astmahaigetel tuleb vältida. Kui beetaadrenoblokaatoreid tungival vajadusel siiski kasutatakse, võib formoterooli toime selle tulemusel nõrgeneda või kaduda.

Teisest küljest võib teiste beetaadrenoblokaatorite samaaegne kasutamine olla potentsiaalselt aditiivse toimega, seetõttu on teofüllüüni või teiste beetaadrenergiliste ravimite koosmääramisel formoterooliga vajalik ettevaatus.

Samaaegne ravi kinidiini, disopüramiidi, prokaiinamiidi, fenotiasiini, teatud antihistamiinikumide (nt terfenadiin), MAO inhibiitorite ja tritsükliliste antidepressantidega võib pikendada QT-intervalli ja suurendada ventrikulaarsete rütmihäirete riski.

Lisaks võivad L-dopa, L-türoksiin, oksütotsiin ja alkohol süvendada beeta2-adrenomimeetikumide kardiaalseid kõrvaltoimeid.

Samaaegne ravi MAO-inhibiitoritega, k.a ainetega, millel on furasolidooni ja prokarbasiiniga sarnased omadused, võivad vallandada hüpertensiivseid reaktsioone.

Halogeniseeritud üldanesteetikumide samaaegsel kasutamisel suureneb oht südame rütmihäirete tekkeks.

Samaaegne ravi ksantiini derivaatide, steroidide või diureetikumidega võib potentseerida beeta2-agonistide võimalikku hüpokaleemilist toimet (vt lõik 4.4). Hüpokaleemia omakorda suurendab arütmiate tekkeriski digitaalse glükosiididega ravitavatel patsientidel.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### ***Fertiilsus***

Andmed inimesel puuduvad. Rottidega läbiviidud loomkatsetes seostati beklometasoonidipropionaadi kombinatsiooni manustamist suurtes annustes emasloomadel fertiilsuse vähenemisega ja embrüotoksilisusega (vt lõik 5.3).

##### ***Rasedus***

Foster NextHaler'i kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt kliinilisi andmeid. Loomkatsed, kus kasutati beklometasoonidipropionaati ja formoterooli kombinatsiooni, näitas suurte süsteemselt kasutatavate annuste korral reproduktsoonitoksilisust (vt lõik 5.3). On teada, et kortikosteroidide suurte annuste manustamine tiinetele loomadele põhjustab loote arengu häireid, sealhulgas suulaelõhet, ja emakasisest kasvupeetust. Beeta2-adrenomimeetikumide tokolüütilise toime tõttu tuleb erilist tähelepanu pöörata, kui manustatakse väga sünnitusaja lähedal. Formoterooli ei soovitata kasutada raseduse ajal ning eriti raseduse lõpus või sünnituse ajal, välja arvatud juhul, kui muud (ohutumad) alternatiivid puuduvad.

Foster NextHaler'it tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui sellest saadav kasu kaalub üles kaasuvad riskid lootele.

##### ***Imetamine***

Foster NextHaler'i kasutamise kohta imetamise ajal ei ole piisavalt kliinilisi andmeid.

Kuigi loomakatsete andmed puuduvad, on alust arvata, et beklometasoonidipropionaat, sarnaselt teiste glükokortikoididega, eritub rinnapiima.

Kuigi pole teada, kas formoterool eritub inimesel rinnapiima, on seda määratud lakteerivate loomade piimas.

Foster NextHaler'i kasutamist tohib kaaluda vaid juhul, kui sellest saadav kasu kaalub üles kaasuvad riskid lootele. Otsuse tegemisel, kas katkestada imetamine või ravi Foster NextHaler'iga, tuleb arvesse võtta imetamisest saadavat kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Foster NextHaler ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõige sagedasem kõrvaltoime on treemor. 12- nädalases uuringus Foster NextHaler'iga täheldati treemori esinemist vaid suurte annuste manustamise korral (2 inhalatsiooni), mis ilmnes kõige sagedamini ravi alguses ja oli mõõduka intensiivsusega. Treemori tõttu ei katkestanud uuringut ükski patsient.

##### **Kliinilistest uuringutest pärinevad kogemused astmaga patsientidel**

Foster NextHaler'i efektiivsust hinnati aktiivses platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes, milles said ravimit 719 patsienti vanuses 12 aastat ja vanemad, kellel esines erineva raskusastmega astma. Allolevas tabelis toodud kõrvaltoimete sagedus on seotud astmaatiliste patsientidega vanuses 12 aastat ja vanemad ning põhineb kahest olulisest uuringust saadud ohutusega seotud leiul, mille käigus manustati Foster NextHaler'it ravimi omaduste kokkuvõttes toodud soovituslikes annustes 8...12 nädala jooksul. Foster NextHaler'iga läbiviidud kliiniliste uuringute käigus ei täheldatud psühhiaatrilisi häireid, kuid need lisati tabelisse kui võimalikud inhaleeritavate kortikosteroidide klassi kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed, mis esinevad seoses beklometasoonidipropionaadi ja formoterooli fikseeritud annustega kombinatsiooni (Foster NextHaler), on loetletud allpool organsüsteemide kaupa. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ) ja väga harv ( $\leq 1/10000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Nasofarüngiit	Aeg-ajalt
	Suu kandidiaas	Aeg-ajalt
	Penumoonia (KOK'iga patsientidel)	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpertriglütserideemia	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired	Psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon, agressioon, muutused käitumises (eriti lastel)	Teadmata
Silma kahjustused	Ähmane nägemine (vt ka lõik 4.4)	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Treemor	Sage
	Peavalu	Aeg-ajalt
Südame häired	Tahhükardia	Aeg-ajalt
	Siinubradükardia	Aeg-ajalt
	Stenokardia	Aeg-ajalt
	Müokardi isheemia	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kurguärritus, astma ägenemine	Aeg-ajalt
	Düspnoe	Aeg-ajalt
	Orofarüngeaalne valu	Aeg-ajalt
	Düsfoonia	Aeg-ajalt
	Köha	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Iiveldus	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Aeg-ajalt
	Ärrituvus	Aeg-ajalt
Uuringud	EKGs QT-intervalli pikenemine	Aeg-ajalt
	Kortisoolivaba uriini vähenemine	Aeg-ajalt
	Vere kortisoolisisalduse vähenemine	Aeg-ajalt
	Vere kaaliumisisalduse suurenemine	Aeg-ajalt
	Vere glükoosisalduse suurenemine	Aeg-ajalt
	R-saki vähene progressioon elektriokardiogrammil	Aeg-ajalt

Lisaks teistele täheldatud kõrvaltoimetele seostatakse formoterooli ka järgmiste kõrvaltoimetega: treemor, peavalu, tahhükardia, siinusbradükardia, stenokardia, müokardi isheemia, QT- intervalli pikenemine.

Lisaks teistele täheldatud kõrvaltoimetele seostatakse beklometasoondipropionaati ka järgmiste kõrvaltoimetelega: nasofarüngiit, suuõõne kandidiaas, düsfoonia, neelu ärritus, ärrituvus, kortisoolivaba uriini vähenemine, vere kortisoolisisalduse vähenemine, vere glükoosisisalduse tõus.

Kõrvaltoimed, mida ei täheldatud Foster NextHaler kliiniliste uuringute käigus, kuid mida tavapäraselt seostatakse beklometasoondipropionaadi inhaleerimisega, on muud suuõõne seeninfektsioonid ja pneumoonia. Ravi ajal inhaleeritavate kortikosteroididega on mõnikord täheldatud maitsetundlikkuse häireid.

Meetmed suuõõne seeninfektsioonide, suuõõne kandidiaasi ja düsfoonia avaldumise minimeerimiseks vt lõik 4.4.

Inhaleeritavate kortikosteroidide (nt beklometasoondipropionaat) süsteemsed toimed võivad tekkida just eriti suurte annuste pikaajalisel manustamisel, siia kuuluvad Cushingi sündroom, Cushingoidsed tunnused, neerupealiste funktsiooni pärssumine, luu mineraalse tiheduse vähenemine, kasvupeetus lastel ja noorukitel, katarakt ja glaukoom (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimed, mida ei ole täheldatud Foster NextHaleri kliinilises kogemuses terapeutiliste annuste manustamisel, kuid mida tüüpiliselt seostatakse beeta<sub>2</sub>-agonistidega (nagu formoterool) on palpitatsioonid, atriaalne fibrillatsioon, ventrikulaarsed ekstrasüstolid, tahhüarütmia, potentsiaalselt tõsine hüpokaleemia ja vererõhu tõus või langus. Aeg-ajalt on teatatud inhaleeritava formoteroolravi ajal unetuse, pearingluse, rahutuse ja ärevuse tekkest. Formoterool võib indutseerida ka lihaskrampe ja müalgiaid.

Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonide tekkest sealhulgas lööve, urtikaaria, sügelus ja erüteem ning silmade, naha, huulte ning kõri turse (angioödeem).

Nagu kõigi inhaleeritavate ravimite kasutamisel, võib pärast manustamist tekkida paradoksaalne bronhospasm koos sellega kaasneva vilistava hingamise, kõha ja hingeldusega (vt lõik 4.4).

### ***Lapsed***

Saadaolevad farmakokineetilised andmed ei toeta Foster NextHaleri ohutut kasutamist 5...11-aastastel lastel. Kliinilised andmed 12...17-aastastel noorukitel on piiratud (vt lõigud 4.2, 5.1 ja 5.2). Täiskasvanud patsientidel ja noorukitel läbi viidud randomiseeritud kliinilises uuringus, ei erinenud 162-1 12...17-aastasel mõõduka kuni raske astmaga patsiendil, kes said ravi Foster NextHaler'iga või samaväärse inhalatsioonilahusega (1 või 2 annust) kõrvaltoimete sagedus, tüüp ja raskusaste võrreldes täiskasvanutega.

### **Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine**

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Foster NextHaler'i maksimaalne soovituslik annus on 2 inhalatsiooni eraldi manustatuna. Astmahaigetel on uuritud Foster NextHaler'i 4 kumulatiivse annuse manustamist (see vastab 400 mikrogrammile beklometasoondipropionaadile ja 24 mikrogrammile formoteroolile manustatuna üksikannusena). Ravi kumulatiivsete annustega ei põhjutanud ebanormaalseid kliiniliselt olulisi toimeid elulistele näitajatele, samuti ei täheldatud tõsiste ega raskete kõrvaltoimete teket (vt ka lõik 4.8).

Astmahaigetel on uuritud rõhu all olevaid inhaleeritavaid annuseid kuni 12 kumulatiivse pihustusega (see vastab 1200 mikrogrammile beklometasoondipropionaadile ja 72 mikrogrammile formoteroolile). Kumulatiivne ravi ei põhjutanud elulistele näitajatele kahjulikke toimeid, samuti ei täheldatud ei tõsiste ega raskete kõrvaltoimete esinemist.

Formoterooli ülisuured annused võivad põhjustada toimeid, mis on tüüpilised beeta2-adrenergilistele agonistidele: iiveldus, oksendamine, peavalu, treemor, unisus, palpitatsioonid, tahhükardia, ventrikulaarne arütmia, QT-intervalli pikenemine, metaboolne atsidoos, hüpokaleemia, hüperglükeemia.

Formoterooli üleannuse korral on näidustatud toetav ja sümptomaatiline ravi. Tõsistel juhtudel tuleb patsient hospitaliseerida. Võib kaaluda kardioselektiivsete beetaadrenoblokaatorite manustamist, kuid ainult äärmise ettevaatuse tingimustes, sest beetaadrenoblokaatorite manustamine võib vallandada bronhospasmi. Tuleb jälgida kaaliumisisaldust vereseerumis.

Beklometasoondipropionaadi äge inhaleerimine soovituslikest suuremas annuses võib viia neerupealiste funktsiooni ajutise pärssumiseni. See ei vaja intensiivset meditsiinilist sekkumist, sest neerupealiste funktsioon taastub mõne päevaga, mida saab kontrollida plasma kortisooli määramisega. Nendel patsientidel tuleb ravi jätkata annustes, mis on astma kontrolli all hoidmiseks piisavad.

Inhaleeritava beklometasoondipropionaadi korduv üleannustamine: neerupealiste supressiooni risk (vt lõik 4.4). Adrenaalse reservi jälgimine on oluline. Ravi tuleb jätkata astma kontrolli all hoidmiseks piisava annusega.

Ühekordsed Foster NextHaler'i terapeutilistest annustest suuremad annused, kuni 800 mikrogrammi beklometasoondipropionaati ja 48 mikrogrammi formoterooli, on üldjuhul ohutud ja hästi talutavad.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: inhaleeritavad adrenergilised ained; adrenergilised ja teised hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained.

ATC-kood: R03AK08

#### ***Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed***

Foste NextHaler sisaldab beklometasoondipropionaati ja formoterooli kuiva pulbri vormis, mis võimaldab saavutada ülipeenete osakestega aerosooli, mille keskmine aerodünaamiline diameeter (*mass median aerodynamic diameter*, MMAD) on 1,4...1,5 mikromeetrit ja kahe komponendi omavahelist kihistumist. Foster NextHaler'i aerosooli osakesed on palju väiksemad, võrreldes osakestega, mis saadakse mitte-ülipeenetest ravimvormidest.

Radiomärgistatud ravimi ladestumise uuring astmahaigetel näitas, et suur kogus ravimit (arvatavalt 42% nominaalannusest) ladestub kopsus, jõudes sinna homogeense kihina läbi hingamisteede. Need omadused ravimi liikumise kohta toetavad paikse farmakodünaamilise toimega kortikosteroidide kasutamist väikeses annuses, mis on võrdne vastava rõhu all oleva inhalatsioonilahusega (vt „*Kliiniline kogemus*“).

Need kaks toimeainet on erineva toimemehhanismiga. Sarnaselt teiste inhaleeritavate kortikosteroidide ja beeta2-agonistide kombinatsioonidega, on ka siin tegemist ägenenud astma kupeerimisel aditiivse toimega.

#### ***Beklometasoondipropionaat***

Beklometasoondipropionaat manustatuna soovitatud annustes inhaleerimise teel avaldab kopsudes glükokortikoididele omast põletikuvastast toimet, mille tulemusel astma sümptomid ning ägenemised vähenevad vähemate kõrvaltoimetega kui seda süsteemsete glükokortikoidide manustamise järgselt.

#### ***Formoterool***

Formoterool on selektiivne beeta2-adrenoretseptorite agonist, mis tekitab hingamisteede pöörduva obstruktsiooniga patsientidel bronhide silelihaste lõõgastuse. Bronhodilateeriv toime avaldub kiiresti, 1...3 minuti jooksul pärast inhaleerimist, ning kestab pärast ühekordset annustamist 12 tundi.

### ***Kliiniline kogemus***

Foster Nexthaler'i inhalatsioonipulbri kahe komponendi efektiivsust on hinnatud keskmise kuni mõõduka püsiva astmaga patsiendil kolmes eraldi uuringus võrreldes seda 100 mikrogrammi/6 mikrogrammi rõhu all oleva inhalatsioonilahusega. Üldiselt eeldatakse, et kahe inhalaatori efektiivsus kliinilises praktikas nii ühe kui kahe annuse manustamisel on võrdne.

Ühes uuringus oli esmaseks eesmärgiks inhaleeritava kortikosteroidkomponendi efektiivsuse hindamine bronhodilatatsioonile (annuse-eelne FEV<sub>1</sub>). 696-l mõõduka kuni raske sümptomaatilise astmaga patsiendil täheldati kliiniliselt olulist paranemist võrreldes algväärtustega pärast 3-kuulist ravi nii 1 kui 2 annuse manustamisel mõlema vormi puhul. Täheldati keskmiselt vähemalt 250 ml-st suurenemist. Mõlema annuse puhul ei esinenud olulist kliinilist erinevust annuse-eelses FEV<sub>1</sub>-s Foster inhalatsioonipulbri ja rõhu all oleva inhalatsioonilahuse puhul. Olulist reageerimist annusele täheldati seoses hommikuse väljahingatava õhuvooluga. Ravivastuse statistilist olulisust annuse-eelses FEV<sub>1</sub>-s ei saavutatud. Astma kontroll, nagu astma hommikuste ja öhtuste sümptomite ja sümptomivabade päevade protsent, paranes kogu raviperioodi vältel oluliselt võrreldes algväärtustega, eriti kahe suure annuse kasutamisel mõlema vormi puhul.

Teises uuringus oli esmaseks eesmärgiks hinnata Foster NextHaler'i pikatoimelise beeta2-agonisti komponendi efektiivsust. Selles uuringus mõõdeti bronhodilatatsiooni FEV<sub>1</sub> (FEV<sub>1</sub> AUC rohkem kui 80% formoterooli toimekestusest) spiromeetrisel mõtmisel seeriata kaupa ravimi manustamisel ning kuni 12 tundi pärast üksikannuse manustamist. Võrreldes platseeboga, parandas Foster NextHaler oluliselt FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12</sub> mõlema toimeaine nii ühe kui nelja inhalatsiooni korral. Mõlemad Foster NextHaler'i inhalatsioonipulbri annused vastasid rõhu all oleva inhalatsioonilahuse vormile. Mõlema vormi väikese ja suure annuse vahel täheldati statistiliselt olulist ravivastust.

Kolmandas uuringus randomiseeriti 755 kontrollitud astmahaiget patsienti pärast 4-nädalast raviperioodi 1 annuse beklometasoonidipropionaadi/formoterooli fikseeritud kombinatsiooni inhalatsioonilahusega, 8-nädalasele ravile sama Foster NextHaleri inhalatsioonipulbriga või beklometasoonidipropionaadi inhalatsioonipulbriga annuses 100 mikrogrammi/inhalatsioonis. Peamine eesmärk oli muutus hommikuses väljahingatavas õhuvoos kogu raviperioodi jooksul võrreldes algväärtusega. Pärast 8-nädalast ravi ei esinenud erinevust kahe kombinatsioon-inhalaatori esimeses tulemusnäitajas, mis olid mõlemad oluliselt paremad kui beklometasoonidipropionaadi monoterapia. Astma kontrolli sümptomite, nagu astma kontrolli küsimustik või päevade arv, mil ei kasutatud kiiretoimelist lõõgastit, ei leitud kahe kombinatsioon-inhalaatori vahel erinevusi.

Avatud platseebo-uuring teostati kinnitamaks, et sissehingatav õhuvool läbi Foster NextHaleri ei sõltu patsiendi vanusest, haigusest ja selle raskusastmest, mille tõttu võiks olla piiratud ravimi jõudmine seadmest sihtkohta kõikidel patsientidel. Esmaseks tulemusnäitajaks oli patsientide protsent igas vanuse- ja haigusegrupis, kes olid suutelised inhalaatori aktiveerima. Uuringus osales 89 patsienti vanuses 5...84 aastat, kellel oli mõõdukas või raske astma (vastavalt eeldatav FEV<sub>1</sub> > 60% ja ≤ 60%), või mõõdukas või raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (vastavalt eeldatav FEV<sub>1</sub> ≥ 50% ja < 50%). Sõltumata vanusest, haigusest ja haiguse raskusastmest, olid kõik patsiendid võimelised saavutama piisava sissehingatava õhuvoolu, et aktiveerida Foster NextHaler.

Hinnates sissehingamise profiili, näidati täiendavas avatud platseebouuringus, et kerge- kuni raskekujulise kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsiendid olid võimelised efektiivselt seadet aktiveerima ja kasutama, vaatamata oma funktsionaalsetele piirangutele.

### ***Lapsed***

Saadaolevad andmed Foster NextHaler'i kasutamise kohta 5...11-aastastel lastel on väga piiratud. Võrreldes ekvivalentse annusega turulolevate veevaba beklometasoonidipropionaati ja formoterooli sisaldavate vabade kombinatsioonpreparaatidega, andis eksperimentaalne fikseeritud annusega kombinatsiooni ühekordne annus, mis sisaldas samasuguseid ülipeeneid toimeaine osakesi nagu Foster

NextHaler, kuid madalamas annuses (50 µg beklometasoondipropionaati ja 6 µg formoterooli), tulemuseks mõlema koostisosa märkimisväärselt kõrgema süsteemse biosaadavuse (vt lõik 5.2). Sellist kõrgemat süsteemset biosaadavust seostati kaaliumisisalduse statistiliselt olulise langusega (punkthinnang 0,94, 95% CI [0,92; 0,96]) ja ajakeskmise südame löögisageduse suurenemisega (punkthinnang 1,06, 95%CI [1,01; 1,10]). Lisaks täheldati, et testirühma lastel suurenes kortisooli supressioon ja glükoosisisaldus uriinis võrreldes referentsraviga.

Noorukite kohta saadud teave on piiratud. 3-kuulises randomiseeritud kliinilises uuringus said 162 12...17-aastast mõõduka kuni raske astma diagnoosiga osalejat kas Foster NextHaler'it või vastavat inhalatsioonilahust annuses 1 või 2 inhalatsiooni. Ravi lõpus oli muutus annuse-eelses FEV<sub>1</sub> –s noorukitel suurem võrreldes täiskasvanutega.

Teave lastel kasutamise kohta: vt ka lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### *Beklometasoondipropionaat*

Beklometasoondipropionaat on eelravim, millel on nõrk afiinsus glükokortikoid-retseptorite suhtes; see hüdrolüüsitakse esteraas-ensüümide poolt aktiivseks metaboliidiks beklometasoon-17-monopropionaadiks, millel on tugevam lokaalne põletikuvastane toime kui eelravimil beklometasoondipropionaadil.

### *Imendumine, jaotumine ja biotransformatsioon*

Inhaleeritud beklometasoondipropionaat imendub kiiresti kopsude kaudu; enne imendumist leiab kopsudes esteraas-ensüümide poolt (mida leidub enamuses kudedes) aset selle ulatuslik muundumine aktiivseks metaboliidiks beklometasoon-17-monopropionaadiks. Aktiivse metaboliidi süsteemne imendumine toimub nii kopsudest kui allaneelatud annusest seedetraktis. Suu kaudu manustamisel on beklometasoon-17-monopropionaadi biosaadavus ebaoluline, kuid presüsteemse muundumise tulemusena imendub ligikaudu 41% annusest aktiivse metaboliidina.

Süsteemne imendumine suureneb inhaleeritava annuse suurendamisel peaaegu lineaarselt.

Pärast inhaleerimist on absoluutne biosaadavus ligikaudu 2% ja 62% vastavalt muutumatu beklometasoondipropionaat ja beklometasoon-17-monopropionaadi nominaalannusest.

Intravenoosse manustamise järgselt iseloomustab beklometasoondipropionaati ja beklometasoon-17-monopropionaati kõrge plasmakliirens (vastavalt 150 ja 120 l/h), väike jaotusruumala beklometasoondipropionaadi tasakaalukontsentratsiooni juures (20 l) ja suur kudedesse jaotuvus aktiivsel metaboliidil (424 l). Beklometasoondipropionaadi metabolismi tulemusel tekib peamiselt (82%) selle aktiivne metaboliit beklometasoon-17-monopropionaat.

Seondumine plasmavalkudega on suhteliselt suur (87%).

### *Eritumine*

Eritumine roojaga on beklometasoondipropionaadi peamine eritumistee, peamiselt polaarsete metaboliitidena. Beklometasoondipropionaadi ja tema metaboliidi renaalne ekskretsioon on ebaoluline. Lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on vastavalt 0,5 h beklometasoondipropionaadil ja 2,7 h beklometasoon-17-monopropionaadil.

### *Patsientide erirühmad*

Beklometasoondipropionaadi farmakokineetikat **neeru- või maksakahjustusega** patsientidel ei ole uuritud; kuid kuna beklometasoondipropionaat metaboliseerub esteraas-ensüümide poolt, mida leidub soolevedelikus, seerumis, kopsudes ja maksas, väga kiiresti ja moodustub polaarsem beklometasoon-21-monopropionaat, beklometasoon-17-monopropionaat ja beklometasoon, siis eeldatavasti maksakahjustus ei mõjuta beklometasoondipropionaadi farmakokineetikat ja ohutusprofiili. Kuna beklometasoondipropionaadi ja tema metaboliidi jälgi uriinis ei ole leitud, ei ole põhjust eeldada, et neerukahjustusega patsientidel tekiks suurem süsteemne imendumine.

### *Formoterool*

#### *Imendumine ja jaotumine*

Pärast inhaleerimist imendub formoterool nii kopsudest kui seedetraktist. Inhaleeritud annuse see osa, mis neelatakse alla pärast manustamist annusemõõtjaga inhalaatoriga (MDI) võib varieeruda vahemikus 60% ja 90%. Vähemalt 65% allaneelatud fraktsioonist imendub seedetraktist. Muutumatus

vormis ravimi plasmakontsentratsiooni maksimum tekib 0,5...1 tund pärast suukaudset manustamist. Formoterooli plasmavalkudega seondumus on 61...64%, millest 34% seondub albumiinidega. Raviannuste manustamisel seondumiskohad ei küllastu. Eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast suukaudset manustamist on 2...3 tundi. Formoterooli imendumine on pärast 12...96 mikrogrammi formoteroolfumaraadi inhaleerimist lineaarne.

#### *Biotransformatsioon*

Formoterool metaboliseerub ulatuslikult ja peamine metabolismi rada on otsene konjugatsioon fenool hüdroksüülgrupis. Glükuroniidhappe konjugaat on inaktiivne. Teine suur metabolismi rada on O-demetüleerimine, millele järgneb konjugatsioon fenool 2'-hüdroksüülgrupis. Tsütokroom P450 isoensüümid CYP2D6, CYP2C19 ja CYP2C9 on kaasatud formoterooli O-demetüleerimisse. Peamine metabolismi koht on maks. Terapeutilistes annustes ei inhibeeri formoterool CYP450 ensüümsüsteemi.

#### *Eritumine*

Formoterooli kumulatiivne ekskretsioon neerude kaudu pärast ühekordset kuiva pulbri inhaleerimist suureneb lineaarselt annuse vahemikus 12...96 mikrogrammi. Keskmiselt 8% ja 25% annusest eritus vastavalt muutumatuna ja kogu formoteroolina. Tuginedes plasmakontsentratsioonidele mõõdetuna pärast 120 mikrogrammi ühekordset sissehingamist 12 terve isiku poolt, oli lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg 10 tundi. (R,R)- ja (S,S)-enantiomeerid moodustasid uriinis vastavalt ligikaudu 40% ja 60% muutumatuna eritunud ravimist. Kahe enantiomeeri suhtelised proportsioonid jäid konstantseks ka teistes uuritud annuste vahemikes ning suhtelist ühe enantiomeeri enam kumuleerumist võrreldes teisega, ei täheldatud ka pärast korduvat manustamist.

Pärast suukaudset manustamist (40...80 mikrogrammi) oli tervetel vabatahtlikel 6%...10% annusest tuvastatav uriinis muutumatul kujul, kuni 8% annusest oli määratav glükuroniididena.

Kokku eritub 67% suukaudselt manustatud formoterooli annusest uriiniga (peamiselt metaboliitidena) ja ülejäänud osa roojaga. Formoterooli renaalne kliirens on 150 ml/min.

#### Patsientide erirühmad

*Maksa-/neerukahjustus:* formoterooli farmakokineetikat neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

#### *Lapsed*

Üksikannuse farmakokineetilistes uuringutes 5...11-aastastel astmaga lastel võrreldi kahte eksperimentaalset lastele mõeldud fikseeritud annusega ravimit, mis sisaldasid samu ülipeeneid osakesi nagu Foster NextHaler, kuid madalamas annuses (A: 50 µg beklometasoonidipropionaati ja 6 µg formoterooli = 50/6; B: 35 µg beklometasoonidipropionaati ja 4 µg formoterooli = 35/4) ja ekvivalentse annusega turulolevaid veevaba beklometasoonidipropionaati ja formoterooli sisaldavaid vabu kombinatsioonpreparaate. Aktiivsöe blokaadi puudumise tõttu, tehti ohutusmeetmena kindlaks vaid süsteemne imendumine. Võrreldes vaba kombinatsiooniga saavutati beklometasoonidipropionaat/formoterool 50/6-puhul beklometasoonidipropionaadi algaine, aktiivse metaboliidi beklometasoon-17-monopropionaadi (B17MP) ja formoterooli suurem süsteemne imendumine ( $AUC_0-t$ ) ja maksimaalne kontsentratsioon ( $C_{max}$ ). Järgneval annuse langetamisel umbes 30% kuni annuseni 35 µg beklometasoonidipropionaati ja 4 µg formoterooli saadi B17MP (punkthinnang 152,5, 90% CI [141,1...164,8]) ja algaine beklometasoonidipropionaadi (punkthinnang 188,6, 90% CI [163,8...217,1]) märkimisväärselt kõrgem  $AUC_0-t$ . Formoterooli  $AUC_0-t$  oli bioekvivalentsuse vahemikus 80...125% ning  $C_{max}$  ületas seda vähesel määral.

#### *Kliiniline kogemus*

Beklometasoonidipropionaadi ja formoterooli kombinatsiooni süsteemset imendumist on võrreldud üksikomponentidega. Puuduvad tõendid beklometasoonidipropionaadi ja formoterooli farmakokineetilistest ja farmakodünaamilistest (süsteemsetest) koostoimetest.

Foster NextHaler'i inhalatsioonipulbri farmakokineetikat on võrreldud vastava rõhu all oleva inhalatsioonilahusega. Steroidkomponendi analüüs keskendus beklometasoon-17-monopropionaadile, mis on beklometasoonidipropionaadi peamine aktiivne metaboliit.



Beklometasoonidipropionaadi süsteemne imendumine ja metabolism oli kiire ja  $C_{max}$  saavutati 5 minutit pärast annuse manustamist mõlema vormi korral, kuid see oli kõrgem (+ 68%) Foster NextHaler'i inhalatsioonipulbri korral. AUCt oli ligikaudu 3 korda kõrgem pärast Foster NextHaler'i manustamist võrreldes sama inhalatsioonilahuse manustamisega. Beklometasoon-17-monopropionaadi (peamine metaboliit ja seda esineb koguplasma tasemes 82%)  $C_{max}$  saavutati keskmiselt 30 minuti jooksul Foster NextHaler'i puhul ja 15 minuti jooksul vastava infusioonilahuse puhul. Beklometasoon-17-monopropionaadi plasmakontsentratsioon oli madalam ( $C_{max}$  -49% ja AUC<sub>t</sub> - 29%) pärast inhalatsioonipulbri manustamist võrreldes inhalatsioonilahusega. Pärast manustamist Foster NextHaler'iga saavutati formoterooli maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) 5 minuti jooksul ja see oli kõrgem (+ 47 %) inhalatsioonipulbri korral, samas kui üldine imendumine (AUC) mõlema vormi puhul oli võrreldav.

Ühes uuringus uuriti ravimi jõudmist kopsu kasutades aktiivsöe blokaadi, et välistada ravimi imendumine seedetraktist ning lisaks kasutati võrdlusravimi (inhalatsioonilahuse) puhul AeroChamber Plus®. Selles lähtuvalt täheldati, et Foster NextHaler ja vastav inhalatsioonilahus olid võrdsed, kuna beklometasoon-17-monopropionaadi ja formoterooli AUC-d (inhalatsioonipulbri/rõhu all oleva inhalatsioonilahuse määr ja 90% usaldusintervall olid vahemikus 80...125%); olid sarnased; samas oli beklometasoon-17-monopropionaadi  $C_{max}$  madalam (-38%) Foster Nexthaler'ist inhaleerimisel.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Foster Nexthaler'i komponentide farmakoloogilise ohutuse ja korduvtoksilisuse konventsionaalsetest uuringutest pärinevad mittekliinilised andmed ei viita inimese jaoks ohtlikele toimetele. Kombinatsiooni toksilisuse profiil ei näidanud toksilisuse suurenemist või muid ootamatuid leide.

Reproduktiivsusuuringud rottidel näitasid annusest sõltuvat toimet. Beklometasoonidipropionaadi kõrgeid annuseid seostati emastel vähenenud fertiilsuse, implanteerumise vähenemisega ja embrüo/loote toksilisusega. Kortikosteroidide suurte annuste manustamine tiinetele loomadele põhjustab teadaolevalt loote arenguhäireid, k.a suulaelõhe ja intrauterinne kasvupeetus ning tõenäoliselt on need toimed seotud beklometasoonidipropionaat/formoterooli kombinatsiooni manustamisel seotud beklometasoonidipropionaadiga. Neid toimed on täheldatud ainult aktiivse metaboliidi beklometasoon-17-monopropionaadi suurte süsteemsete annuste manustamise korral (200 korda üle patsientide eeldatava plasmataseme). Lisaks täheldati loomkatsetes veel tiinuse ja poegimisaja pikenemist, see on beeta2-adrenomimeetikumide teadaoleva tokolüütilise toime väljendus. Need toimed tekkisid siis, kui emaslooma vereplasmas oli formoterooli sisaldus alla Foster NextHaler'iga ravitud patsientidel tekkiva eeldatava plasmasisalduse.

Beklometasoonidipropionaat/formoterooli kombinatsiooniga läbiviidud genotoksilisuse uuringud mutageenset toimet ei näidanud. Kartsinogeensuse uuringuid antud kombinatsiooniga läbi viidud ei ole. Sellegipoolest üksikkomponentide kohta saadud loomkatsete tulemused ei viita võimalikule kartsinogeensele toimele inimesel.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat (mis sisaldab väheses koguses piimavalke), magneesiumstearaat.

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

36 kuud.

Pärast esmast avamist tuleb ravimpreparaat ära kasutada 6 kuu jooksul.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Eemaldage inhalaator fooliumpakendist üksnes vahetult enne esmakordset kasutamist.

##### Enne esmast avamist:

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

##### Pärast esmast avamist:

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Iga karp sisaldab 1, 2 või 3 NextHaler'i inhalaatorit, mis sisaldab 1,5 g või 2,22 g inhalatsioonipulbrit ning vabastab vastavalt 120 või 180 annust. Iga inhalaator on pakendatud kuumuskindlasse kaitsvasse PET/Al/PE (Polüetüleen Tereftalaat/Alumiinium/ Polüetüleen) või PA/Al/PE (Polüamiid/Alumiinium/Polüetüleen) ümbrisesse (fooliumpakend). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Foster NextHaler on mitmeannuseline inhalatsiooniseade. Seade koosneb kahest osast- alumine osa, millel on ava, mis näitab järelejäänud annuste arvu ja sellega seotud kaas. Kaane avamisel, mis juhib annuse loendamise mehhanismi, ilmub nähtavale huulik, läbi mille ravimit inhaleeritakse. Alumine kest ja huulik on tehtud akrülonitriilbutadienstüreenist ja kaas on polüpropüleenist.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Gonzagagasse 16/16  
1010 Viin,  
Austria

### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

834314

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.01.2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.06.2017

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

August 2020