

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Foster NextHaler, 200/6 mikrogrammi/pihustusannuses inhalatsioonipulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks mõõdetud annus (10 mg) inhalatsioonipulbrit sisaldab:
200 mikrogrammi veevaba beklometasoonidipropionaati ja 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati.

See vastab väljutatavale annusele (pihustist väljutatud annus) 158,8 mikrogrammi veevaba beklometasoonidipropionaati ja 4,9 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati.

INN: *Beclomethasonum, formoterolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga pihustus sisaldab 9,8 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

Bronhiaalastma regulaarne ravi inhaleeritava glükokortikosteroidi ja pikatoimelise beeta-2-adrenoretseptori agonisti kombinatsioonpreparaadiga on sobiv kui:

- inhaleeritavad glükokortikosteroidid ja „vastavalt vajadusele“ inhaleeritav kiiretoimeline beeta-2-adrenoretseptori agonist ei taga patsiendil piisavat kontrolli astmanähtude üle
- patsiendil on juba saavutatud piisav kontroll inhaleeritava glükokortikosteroidi ja pikatoimelise beeta-2-adrenoretseptori agonistiga.

Ravim on näidustatud täiskasvanutele.

Märkus: kliinilised andmed puuduvad ägeda astmahoo raviks kasutamisel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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 beeta-2-adrenoretseptori agonist ja/või kortikosteroid eraldi inhalaatoritena.

Ülilpeenete osakeste suuruse tõttu on vajalik annuse kohandamine üleminekul mitte-ülilpeeneid 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 ülilpeene beklometasoonidipropionaati sisaldava ravimvormiga, ning tuleb seetõttu kohandada vastavalt patsiendi individuaalsetele vajadustele.

Annustamissoovitused 18-aastastele ja vanematele täiskasvanutele:

2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Maksimaalne ööpäevane annus on 4 inhalatsiooni.

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.

Annuse langetamiseks on saadaval sama NextHaler'i seade (Foster NextHaler 100/6 mikrogrammi), mis sisaldab beklometasoonidipropionaati madalamas annuses.

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

Patsientide erirühmad

Eakate patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik.

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

Lapsed

Foster NextHaler 200/6 mikrogrammi ei tohi kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Manustamisviis

Foster NextHaler on inhaleerimiseks.

NextHaler on hingamise abil kasutatav inhalaator. On tõestatud, et mõõduka kuni raske astmaga patsiendid on võimelised tekitama sissehingatava õhuvoolu, mis on vajalik NextHaler'i kasutamiseks (vt lõik 5.1). NextHaler'iga manustatav Foster NextHaler'i annus on sõltuv sissehingatavast õhuvoolust, 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. Kasutusjuhend vt 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

A. Pakendi sisu

Lisateavet pakendi sisu kohta vt lõik 6.5.

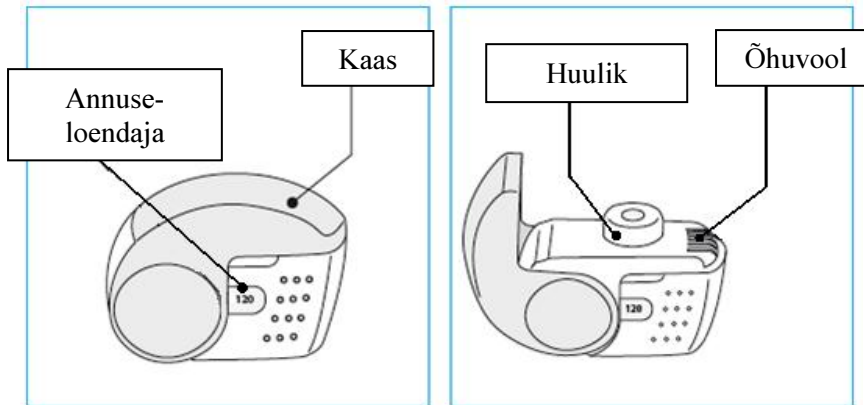
Juhul kui pakendi sisu ei vasta lõigus 6.5 kirjeldatule, tagastage inhalaator sellele, kellelt te selle saite ja küsige uus.

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.

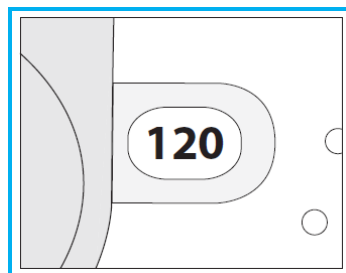
C. Teie NextHaler inhalaatori olulised omadused



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”.**
 - **Ärge** kasutage uut inhalaatorit, kui number annuseloendajas on väiksem kui “120” – tagastage see sinna, kust te selle saite ja küsige uus.

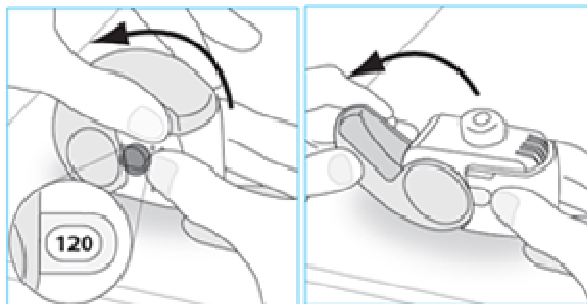


E. Kuidas NextHaler inhalaatorit kasutada

- 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” 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**



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.

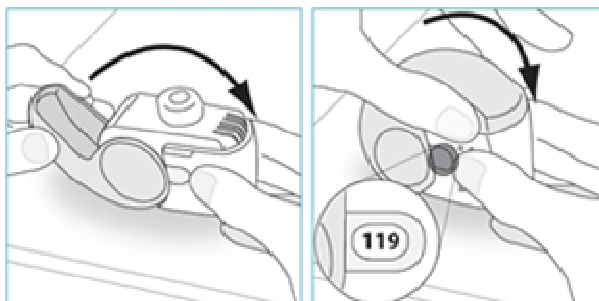
1. Tõstke inhalaator suu juurde ja asetage oma huuled ümber huuliku.
 - Ärge katke õhuava kui te oma inhalaatorit hoiate.
 - Ärge inhaleerige läbi õhuava
2. Hingake kiirelt ja sügavalt läbi suu
 - Te võite tunda maitsset annuse manustamisel.
 - Te võite manustamisel kuulda või tunda klõpsatust.
 - Ärge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



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 toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Astma ravi järgitakse tavaliselt astmelise 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, kõha 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 kiiretoimelist bronhilõõgastit alati käepärast.

Patsientidele tuleb rõhutada, et nad kasutaksid Foster NextHaler'it vastavalt arsti ettekirjutusele iga päev, isegi kui haigusnähtumid puuduvad.

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).

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 krambihooget. 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 QTc-intervalli pikenemine ($QTc > 0,44$ sekundit). Formoterool ise võib põhjustada QTc-intervalli pikenemist.

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

Ravi beeta-2-adrenoretseptori 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 suurened 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 orofarüngaalse 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

Beklometasoondipropionaat metaboliseerub väga kiiresti esteraas-ensüümide abil.

Beklometasooni metabolism sõltub võrreldes teiste kortikosteroididega vähem CYP3A4 metabolismist ning üldiselt on koostoime ebatõenäoline, aga siiski ei saa välistada CYP3A4 tugevatoimeliste inhibiitorite (nt ritonaviir, kobitsistaat) samaaegsest kasutamisest tingitud võimalikku süsteemset mõju, mistõttu tuleb nende toimeainete kasutamisel olla ettevaatlik ja nende kasutamine peab toimuma asjakohase järelevalve all.

Farmakodünaamilised koostoimed

Beetaadrenoblokaatorid võivad nõrgendada või inhibeerida formoterooli toimet. Seetõttu ei tohi Foster NextHaler'it kasutada koos beetaadrenoblokaatoritega (k.a silmatilgad), välja arvatud tungival vajadusel.

Teiste beetaadrenoblokaatorite samaaegne kasutamine võib 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 beeta-2-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 beeta-2-adrenoretseptori agonistide võimalikku hüpokaleemilist toimet (vt lõik 4.4). Hüpokaleemia omakorda suurendab arütmiate tekkeriski digitaalsete glükosiididega ravitavatel patsientidel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Foster NextHaler'i kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt kliinilisi andmeid. Loomkatsed, kus kasutati beklometasoondipropionaati 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. Beeta-2-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 beklometasoondipropionaat, 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. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine Foster NextHaler'iga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

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

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 (100/6 mikrogrammi) täheldati treemori esinemist vaid suurte annuste manustamise korral (400/24 mikrogrammi ööpäevas), mis ilmnes kõige sagedamini ravi alguses ja oli mööduka intensiivsusega. Treemori tõttu ei katkestanud uuringut ükski patsient.

Kliinilistest uuringutest pärinevad kogemused astmaga patsientidel

Foster NextHaler'i efektiivsust hinnati aktiivsetes 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 100/6 mikrogrammi ravimi omaduste kokkuvõttes toodud soovituslikes annustes 8...12 nädala jooksul. Foster NextHaler 100/6 mikrogrammi 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) manustamisega, 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 ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($\leq 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Nasofarüingit	Aeg-ajalt
	Suu kandidiaas	Aeg-ajalt
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
	Siinusbradükardia	Aeg-ajalt
	Stenokardia	Aeg-ajalt
	Müokardi isheemia	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kurguärritus, astma ägenemine	Aeg-ajalt
	Düspnoe	Aeg-ajalt

	Orofarüingealne 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 elektrikardiogrammil	Aeg-ajalt

Lisaks teistele täheldatud kõrvaltoimetele seostatakse formoterooli ka järgmiste kõrvaltoimetelega: 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 glükoosisalduse tõus.

Kõrvaltoimed, mida ei täheldatud Foster NextHaler kliiniliste uuringute käigus, kuid mida tavapäraselt seostatakse beklometasoondipropionaadi inhaleerimisega, on muud suuõõne seeninfektsioonid. 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 NextHaler 100/6 mikrogrammi kliinilises kogemuses terapeutiliste annuste manustamisel, kuid mida tüüpiliselt seostatakse beeta₂- 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 erütem ning silmade, naha, huulte ning kõri turse (angioödeem).

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

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 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 800 mikrogrammile beklometasoondipropionaadile ja 24 mikrogrammile formoteroolile manustatuna üksikannusena). Ravi kumulatiivsete annustega ei põhjustanud 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 (100/6 mikrogrammi), see vastab 1200 mikrogrammile beklometasoondipropionaadile ja 72 mikrogrammile formoteroolile). Kumulatiivne ravi ei põhjustanud elulistele näitajatele kahjulikke toimeid, samuti ei täheldatud ei tõsiste ega raskete kõrvaltoimete esinemist.

Formoterooli ülisuured annused võivad põhjustada toimeid, mis on tüüpilised beeta-2-adrenoretseptori 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.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, adrenergilised ained kombinatsioonis kortikosteroidide või teiste ainetega, v.a. antikolinergilised, ATC-kood: R03AK08.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Foster NextHaler sisaldab beklometasoondipropionaati ja formoterooli kuiva pulbri vormis, mis võimaldab saavutada ülipeenete osakestega aerosooli, mille masskeskmine aerodünaamiline diameeter (*mass median aerodynamic diameter*, MMAD) on 1,4...1,7 mikromeetrit, ja kahe komponendi omavahelist kihistumist. Foster NextHaler'i aerosooli osakesed on keskmiselt palju väiksemad, võrreldes osakestega, mis saadakse mitte-ülipeenetest ravimvormidest.

Radiomärgistatud ravimi ladestumise uuring astmaga täiskasvanutel Foster NextHaler 100/6 mikrogrammi annusega 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.

Foster NextHaler'i kaks toimeainet on erineva toimemehhanismiga. Sarnaselt teiste inhaleeritavate kortikosteroidide ja beeta-2-adrenoretseptori agonistide kombinatsioonidega, on ka siin tegemist ägenenud astma kupeerimisel aditiivse toimega.

Beklometasoonidipropionaat

Beklometasoonidipropionaat manustatuna soovitud 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 beeta-2-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 FEV₁). 696-l mõõduka kuni raske sümptomaatilise astmaga patsiendil täheldati annuse-eelse FEV₁ 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 FEV₁-s Foster inhalatsioonipulbri ja rõhu all oleva inhalatsioonilahuse puhul. Olulist reageerimist annusele täheldati seoses hommikuse väljahingatava õhuvooluga. Ravivastuse statistilist olulisust annuse-eelses FEV₁-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 beeta-2-agonisti komponendi efektiivsust. Selles uuringus mõõdeti bronhodilatatsiooni FEV₁ (FEV₁ AUC rohkem kui 80% formoterooli toimekestusest) spiromeetrilisel mõõtmisel seeriade kaupa ravimi manustamisel ning kuni 12 tundi pärast üksikannuse manustamist. Võrreldes platseeboga, parandas Foster NextHaler oluliselt FEV₁ AUC₀₋₁₂ 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 õhuvoolus 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 FEV₁ > 60% ja ≤ 60%), või mõõdukas või raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (vastavalt eeldatav FEV₁ ≥ 50% ja <

50%). Sõltumata vanusest, haigusest ja haiguse raskusastmest, olid kõik patsiendid võimelised saavutama piisava sissehingatava õhuvoolu, et aktiveerida Foster NextHaler.

Bronhodilateerivat toimet (FEV_1 AUC_{0-12h} normaliseerus ajaga) uuriti topeltpimedas randomiseeritud 5-suunalises platseebokontrolliga ristuvuuringus 60-l osaliselt kontrollitud või osaliselt kontrollimata astmaga täiskasvanud patsientidel Foster NextHaler 100/6 mikrogrammi ja Foster NextHaler 200/6 mikrogrammi annusega või platseeboga. Kohandatud keskmine erinevus (95% CI) Foster NextHaler 200/6 mikrogrammi vs Foster NextHaler 100/6 mikrogrammi vahel oli 0,029 l (-0,018; 0,076) madalama formoterooli annusetaseme korral (1 inhalatsioon – 6 mikrogrammi) ja 0,027 l (-0,020; 0,073) kõrgema formoterooli annusetaseme korral (4 inhalatsiooni – 24 mikrogrammi). Tulemused näitasid, et kahepoolne 95% CI madalam määr kohandatud keskmise erinevuse osas erinevate ravide vahel ületas eelnevalt määratletud mittevastavuse piiri (-0,12 l) ja näitas seega Foster NextHaler 200/6 mikrogrammi eelnevalt määratletud mittevastavust (0,12 l) võrreldes madalama tugevusega, FEV_1 AUC_{0-12h} normaliseerus ajaga mõlema formoterooli annuse korral (6 ja 24 mikrogrammi).

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 osa 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.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Viidi läbi kliinilise farmakoloogia uuring, et hinnata kahe komponendi biosaadavust kopsus ja kogu süsteemset imendumist pärast kahe erineva tugevusega inhalatsioonipulbri manustamist (Foster NextHaler 100/6 mikrogrammi ja Foster NextHaler 200/6 mikrogrammi). Neid parameetreid hinnati pärast mõlema ravimi üksikannuse (4 inhalatsiooni) manustamist, nii koos aktiveeritud söe blokaadiga kui ilma. Tegemist oli avatud 6-suunalise üksikannuse disainiga ristuvuuringuga. Kaasatud oli 30 astmaga täiskasvanud patsienti, kelle $FEV_1 \geq 70\%$ eeldatavast väärtusest ja, kes said ravi inhaleeritavate kortikosteroididega madalas annuses (nt budesoniid või samaväärne $\leq 400 \mu\text{g}$ ööpäevas) või madala annuse inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise beeta-2-agonisti fikseeritud kombinatsiooniga. B17MP (beklometasoonidipropionaadi aktiivne metaboliit) biosaadavus kopsus ja kogu süsteemne imendumine oli nii 200/6 mikrogrammi kui ka 100/6 mikrogrammi tugevuse puhul proportsionaalne mõlema uuringutingimuse korral (koos aktiveeritud söega või ilma). Antud uuringus ei olnud võimalik näha formoterooli bioekvivalentsust kopsu biosaadavuse osas ja kogu süsteemse imendumise osas, kui võrreldi kahte tugevust, kuna C_{max} ja AUC_t madalam CI 90% oli 80% alla bioekvivalentsuse piiri. Selline vähenenud imendumine (koguseliselt 20...14% C_{max} ja AUC_t) ei tõstata ohutuseprobleemi, kuna ei ole täheldatud erinevusi süsteemsetes toimetes (sealhulgas glükoos, kaalium ja kardiovaskulaarsed näitajad), mis tähendab, et Foster NextHaler 200/6 mikrogrammi on sama ohutu kui Foster NextHaler 100/6 mikrogrammi. Kopsu ladestumise osas oli erinevus C_{max} -i ja AUC osas vastavalt 20 ja 22%. Spetsiifilise farmakodünaamilise uuringu käigus tõestati kahe erineva tugevusega (100/6 mikrogrammi ja 200/6 mikrogrammi) annuse võrdne efektiivsus bronhodilateeriva toime osas (vt lõik 5.1).

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 seonduvus on 61...64%, millest 34% seondub albumiinidega. Ravianuste 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 fenoolhüdrosüülgrupis. Glükuroniidhappe konjugaat on inaktiivne. Teine suur metabolismi rada on O-demetüleerimine, millele järgneb konjugatsioon fenool 2'-hüdrosüülgrupis. 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, kuid kuna formoterool eritub peamiselt hepaatilise metabolismi teel, võib raske maksatsirroosiga patsientidel esineda liigne kontsentratsioon veres.

Kliiniline kogemus

Beklometasoondipropionaadi ja formoterooli kombinatsiooni süsteemset imendumist on võrreldud üksikkomponentidega. Puuduvad tõendid beklometasoondipropionaadi ja formoterooli farmakokineetilistest või farmakodünaamilistest (süsteemsetest) koostoimetest.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Foster Nexthaler'i üksikkomponentide farmakoloogilise ohutuse ja korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kombinatsiooni toksilisuse profiil ei näidanud toksilisuse suurenemist või muid ootamatuid leide.

Reproduktiivsusuuringud rottidel näitasid annusest sõltuvat toimet. Beklometasoondipropionaadi 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 beklometasoondipropionaat/formoterooli kombinatsiooni manustamisel seotud beklometasoondipropionaadiga. 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 beeta-2-adrenomimeetikumide teadaoleva tokolüütilise toime väljendus. Need toimed tekkisid siis, kui emaslooma vereplasmas oli formoterooli sisaldus alla Foster NextHaler'iga ravitud patsientidel tekkiva eeldatava plasmasisalduse.

Beklometasoondipropionaat/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

3 aastat.

Pärast kotikese esmast avamist tuleb ära kasutada 6 kuu jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Eemaldage inhalaator fooliumpakendist vahetult enne esmakordset kasutamist.

Enne kotikese esmast avamist:

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Pärast kotikese esmast avamist:

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks karp sisaldab 1, 2 või 3 NextHaler'i inhalaatorit, mis sisaldab 120 annust. Iga inhalaator on pakendatud kuumuskindlasse kaitsvasse PET/Al/PE (Polüetüleen-tereftalaat/Alumiinium/ Polüetüleen) või PA/Al/PE (Polüamiid/Alumiinium/Polüetüleen) kotikesse (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 Vienna

Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER

885815

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16.09.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.09.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2020