

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Foster Nexthaler

100 mikrogramov /6 mikrogramov na inhaláciu, inhalačný prášok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá odmeraná dávka 10 mg inhalačného prášku obsahuje:

100 mikrogramov bezvodého beklometazón-dipropionátu a 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu.

Toto množstvo zodpovedá uvoľnenej dávke (dávka prechádzajúca náustkom) 81,9 mikrogramov bezvodého beklometazón-dipropionátu a 5,0 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu.

Pomocná látka so známym účinkom: každá inhalácia obsahuje 9,9 mg monohydrát laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný prášok

Viacdávkový inhalátor obsahuje biely alebo takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Astma

Foster Nexthaler je indikovaný na pravidelnú liečbu astmy, kde je vhodné použitie kombinovanej liečby (inhalačný kortikosteroid a β_2 -agonista s dlhodobým účinkom) a to:

- u pacientov, u ktorých sa liečbou s inhalačnými kortikosteroidmi a „podľa potreby“ inhalačnými β_2 -agonistami s krátkodobým účinkom nedosiahla adekvátna kontrola astmy, alebo
- u pacientov, u ktorých sa liečbou súbežne inhalačnými kortikosteroidmi a β_2 -agonistami s dlhodobým účinkom už dosiahla adekvátna kontrola astmy.

Foster Nexthaler je indikovaný dospelým pacientom.

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)

Symptomatická liečba pacientov s ťažkou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc ($FEV_1 < 50\%$ predpokladanej normálnej hodnoty) s opakovanými exacerbáciami v anamnéze, ktorí majú významné príznaky napriek pravidelnej liečbe dlhodobo pôsobiacimi bronchodilatanciami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Foster Nexthaler je určený na inhalačné použitie.

Astma

Foster Nexthaler nie je určený na začiatočnú liečbu astmy. Dávkovanie Fosteru Nexthaler je individuálne a má byť upravené podľa závažnosti ochorenia. To má platiť nielen pri začatí kombinovanej liečby, ale taktiež pri každej úprave dávky. Ak si pacient vyžaduje inú kombináciu dávok ako je dostupná v inhalátore, majú sa predpísať požadované dávky β_2 -agonistov a/alebo kortikosteroidov v samostatných inhalátoroch.

Vzhľadom na distribúciu extra jemných častíc Fosteru Nexthaler („extrafine“), je potrebná úprava dávkovania u pacientov, ktorí majú zmenenú liečbu z liekovej formy, ktorá nedistribuuje extra jemné častice. Pri prechádzaní z predchádzajúcej liečby, je potrebné vziať do úvahy, že odporúčaná celková denná dávka beklometazón-dípropionátu u Fosteru Nexthaler je nižšia, ako je súčasná celková denná dávka beklometazónu-dípropionátu, ktorý neobsahuje extra jemné častice a dávka má byť upravená podľa individuálnych potrieb pacienta. Pacienti, ktorí však majú zmenenú liečbu z Fosteru inhalačného roztoku v tlakovom obale na Foster Nexthaler prášok na inhaláciu, nepotrebujú úpravu dávky.

Existujú dva liečebné prístupy:

- A. Udržiavacia liečba:** Foster Nexthaler sa používa ako pravidelná udržiavacia liečba so samostatným rýchlo pôsobiacim bronchodilatátorom podľa potreby.
- B. Udržiavacia a úľavová liečba:** Foster Nexthaler sa používa ako pravidelná udržiavacia liečba a ako liečba podľa potreby pri zhoršení príznakov ochorenia.

A. Udržiavacia liečba

Pacientov je potrebné upozorniť, aby mali svoj samostatný rýchlo pôsobiaci bronchodilatátor ako záchrannú liečbu stále so sebou.

Odporúčané dávkovanie pre dospelých vo veku 18 rokov a viac

1 alebo 2 inhalácie dvakrát denne.
Maximálna denná dávka sú 4 inhalácie.

B. Udržiavacia a úľavová liečba

Pacienti používajú denne udržiavaciu dávku Fosteru Nexthaler a okrem toho používajú Foster Nexthaler podľa potreby pri zhoršení príznakov. Pacientov treba upozorniť, aby nosili Foster Nexthaler stále so sebou ako záchrannú liečbu.

Udržiavacia a úľavová liečba Fosterom Nexthaler je vhodná najmä pre pacientov:

- s nedostatočnou kontrolou astmy a pri častej potrebe používania úľavovej liečby,
- s exacerbáciami astmy v anamnéze, ktoré si vyžadovali lekársky zásah.

U pacientov, ktorí často používajú veľký počet inhalácií Fosteru Nexthaler podľa potreby, treba starostlivo monitorovať nežiaduce účinky závislé od dávky.

Odporúčané dávkovanie pre dospelých, 18 ročných a starších

Odporúčaná udržiavacia dávka je 1 inhalácia dvakrát denne (jedna inhalácia ráno a jedna večer). Pacienti majú použiť 1 ďalšiu inhaláciu podľa potreby pri zhoršení príznakov ochorenia. Ak príznaky pretrvávajú ešte niekoľko minút po jej použití, má sa podať ďalšia inhalácia.

Maximálna denná dávka je 8 inhalácií.

Pacienti, vyžadujúci často záchranné inhalácie denne majú vyhľadať lekársku pomoc a poradiť sa s lekárom. Títo pacienti sa majú opätovne vyšetriť a ich udržiavacia liečba sa má prehodnotiť.

Odporúčané dávkovanie pre deti a dospievajúcich mladších ako 18 rokov

Bezpečnosť a účinnosť Fosteru Nexthaler u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Z bezpečnostných dôvodov sa Foster Nexthaler nemá používať u detí vo veku od 5 do 11 rokov. Dostupné údaje pre túto vekovú skupinu sú opísané v častiach 5.1 a 5.2. V súčasnej dobe dostupné údaje u dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov sú opísané v častiach 4.8 a 5.1, ale nie je možné uviesť odporúčanie týkajúce sa dávkovania+.

Pacienti musia byť pravidelne kontrolovaní lekárom, či dávkovanie Fosteru Nexthaler zostáva optimálne a môže sa upraviť iba na jeho odporúčanie. Dávka sa má titrovať na najnižšiu dávku, pri ktorej sa zachová účinná kontrola príznakov astmy. Ak je kontrola symptómov udržiavaná pri najnižšej odporúčanej dávke, potom ďalší krok môže zahŕňať použitie samotného inhalačného kortikosteroidu.

Pacienti sa majú upozorniť na to, aby používali Foster Nexthaler každý deň, aj v prípade, že sú bez príznakov.

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)

Odporúčané dávkovanie pre dospelých, 18 ročných a starších

2 inhalácie dvakrát denne.

Osobitné skupiny pacientov

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania u starších pacientov. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Fosteru Nexthaler u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Nexthaler je vdychom ovládaný inhalátor. U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou astmou sa preukázalo, že sú schopní vytvoriť dostatočný nádych na uvoľnenie dávky z Nexthaleru (pozri časť 5.1). Uvoľnená dávka z Fosteru Nexthaler nie je závislá od intenzity nádychu, ktorú je schopná táto skupina pacientov dosiahnuť cez inhalátor.

Aby bola liečba úspešná, je nevyhnutné správne použitie Nexthaler inhalátora. Pacient sa má poučiť, aby si pozorne prečítal písomnú informáciu a postupoval podľa pokynov na použitie, ako sú uvedené v písomnej informácii. Pre potrebu predpisujúceho lekára sú tieto pokyny uvedené nižšie.

Počet dávok uvedených v okienku pod krytom sa nezníži uzavretím krytu, ak pacient neinhaloval. Pacient musí byť poučený, aby otváral kryt inhalátora iba vtedy, ak je to potrebné. V prípade, že pacient otvoril inhalátor, ale neinhaloval a kryt uzavrel, dávka sa vráti späť do zásobníka prášku v inhalátore; ďalšia dávka sa môže bezpečne inhalovať.

Po inhalácii si pacienti musia vypláchnuť ústa vodou alebo klokať vodou alebo si vyčistiť zuby (pozri časť 4.4).

Návod na použitie inhalátora Nexthaler

Foster Nexthaler je dostupný v dvoch veľkostiach:

- inhalátor, ktorý poskytuje 120 dávok
- inhalátor, ktorý poskytuje 180 dávok.

A. Obsah balenia

Pre informácie o obsahu balenia pozri časť 6.5.

Ak obsah balenia nie je taký, ako je uvedený v časti 6.5, vráťte inhalátor osobe, ktorá vám ho vydala, a požiadajte o nové balenie.

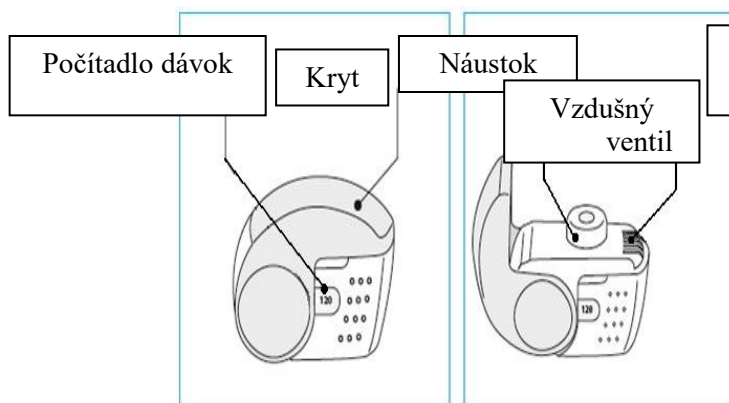
B. Všeobecné upozornenia a opatrenia

- **Nevyberajte** inhalátor z fólie, ak ho nebudete okamžite používať.
- Používajte inhalátor tak, ako je to uvedené.

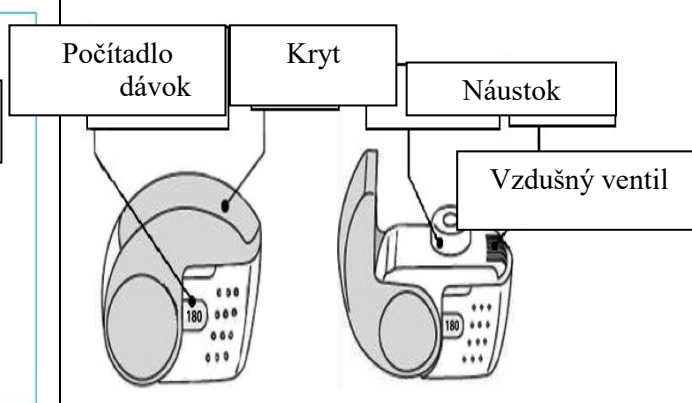
- Kryt udržiajte uzavretý, až kým nebudete musieť použiť dávku z inhalátora.
- Ak inhalátor nepoužívate, udržiajte ho na suchom a čistom mieste.
- **Nepokúšajte** sa z akéhokoľvek dôvodu rozobrať inhalátor Nexthaler.

C. Hlavné časti inhalátora Nexthaler

Ak používate inhalátor ktorý poskytuje
120 dávok



Ak používate inhalátor ktorý poskytuje
180 dávok



Na použitie dávky z vášho inhalátora Nexthaler sú potrebné tri jednoduché kroky: otvoriť, inhalovať, zatvoriť.

D. Pred použitím nového inhalátora Nexthaler

1. Otvorte hliníkovú fóliu a vyberte inhalátor Nexthaler.

- **Nepoužívajte** inhalátor, ak je obal nezapečatený alebo poškodený – vráťte ho tam, kde ste ho dostali a vypýtajte si nový.
- Použite štítok na škatuľke na zapísanie dátumu otvorenia fólie.

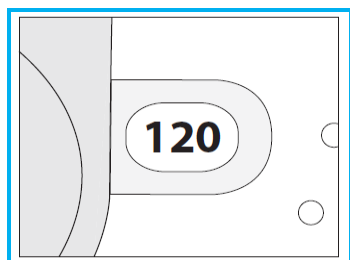
2. Skontrolujte inhalátor.

- Ak sa vám inhalátor zdá byť zlomený alebo poškodený, vráťte ho tam, kde ste ho dostali a vypýtajte si nový.

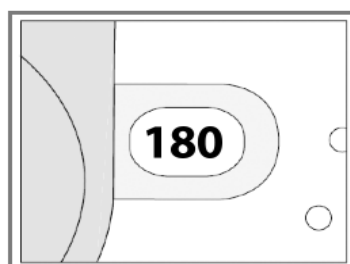
3. Skontrolujte počítadlo dávok. Ak je váš inhalátor úplne nový, počítadlo má ukazovať „120“ alebo „180“.

- **Nepoužívajte** nový inhalátor, ak číslo na počítadle je menšie ako „120“ alebo „180“ ak to tak nie je, vráťte ho tam, kde ste ho dostali a vypýtajte si nový.

120
Ak používate inhalátor ktorý poskytuje
120 dávok



180
Ak používate inhalátor ktorý poskytuje
180 dávok



E. Ako používať inhalátor Nexthaler

- Ak si nie ste istý, či užívate vašu dávku správne, kontaktujte svojho lekárnika alebo lekára.
- Ak si nie ste istý, že počítadlo dávok sa po vdýchnutí znížilo o jednu, počkajte do ďalšej plánovanej dávky a vezmite si to ako normálne. Neužívajte ďalšiu dávku.

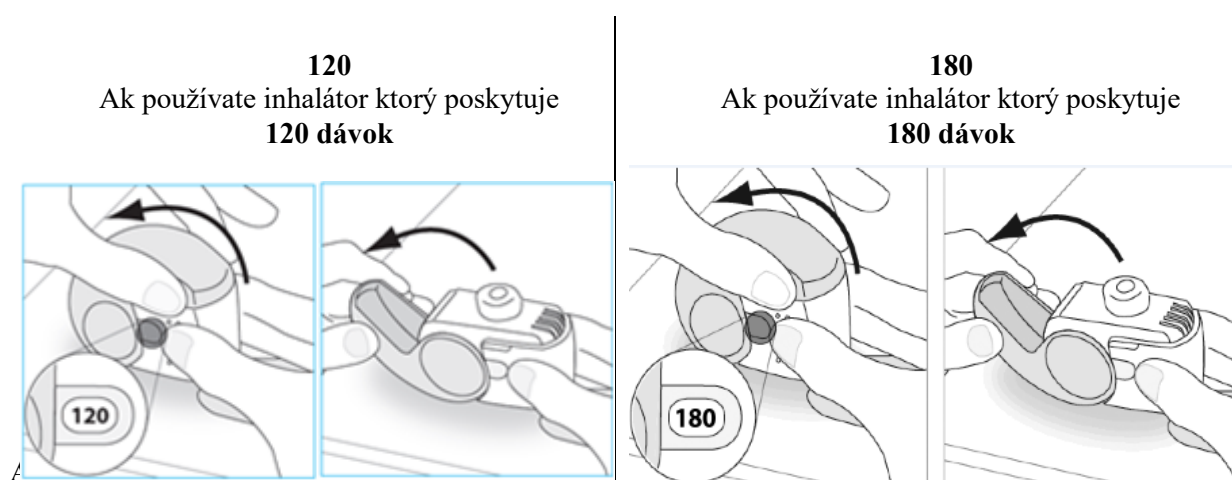
E.1 Otvorte

1. **Držte inhalátor pevne vo zvislej polohe.**

2. **Skontrolujte počet zostávajúcich dávok: Približné číslo medzi "1" a "120" alebo "180" ukazuje, že v inhalátore sa ešte nachádza dostatok dávok.**

- Ak sa v okne počítadla dávok zobrazí "0", nezostali žiadne dávky - zlikvidujte inhalátor a získajte nový.

3. **Úplne otvorte kryt.**



4. **Pred inhaláciou hlboko vydýchnite toľko, ako je vám pohodlné.**

- **Nevdychujte** do inhalátora.

E.2 Inhalujte

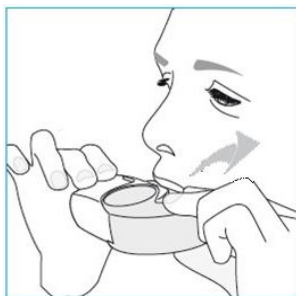
Kedykoľvek ak je to možné, keď inhalujete, stojte alebo sedzte vo vzpriamenej polohe.

1. **Zdvihnite inhalátor, položte ho do úst a pevne zovrite pery okolo náustku.**

- **Nezakrývajte** rukou vzdušný ventil pri držaní inhalátora.
- **Nevdychujte** cez vzdušný ventil.

2. **Spravte mocný a hlboký nádych cez ústa.**

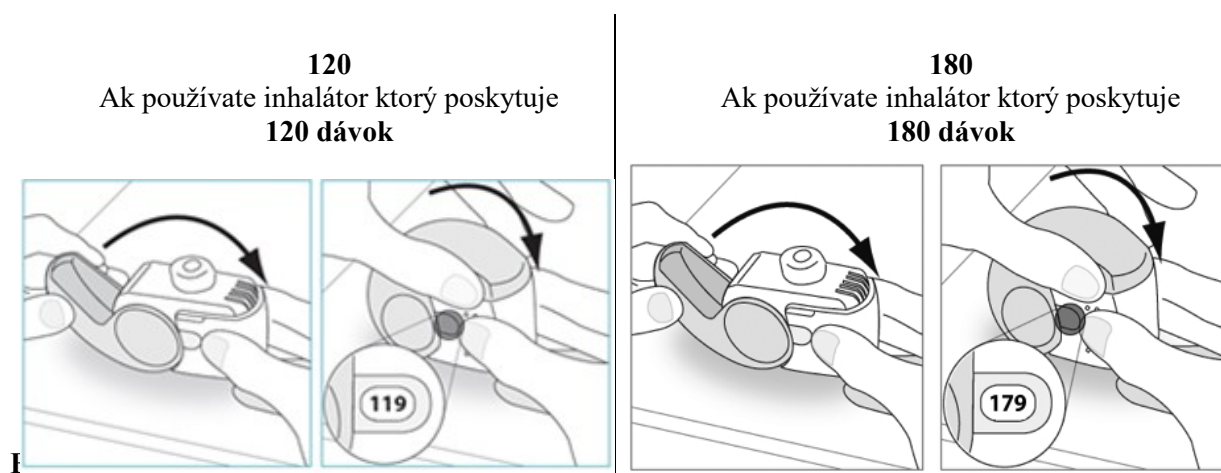
- Môžete pocítiť chuť, keď použijete dávku.
- Môžete počuť alebo pocítiť cvaknutie, keď použijete dávku.
- **Nevdychujte** cez nos.
- **Nevyberajte** inhalátor z pier počas inhalácie.



3. **Odtiahnite inhalátor od pier.**
4. **Zadržte dych na 5 až 10 sekúnd alebo tak dlho, ako je vám príjemné.**
5. **Pomaly vydýchnite.**
 - **Nevydychujte cez inhalátor.**

E.3 Zatvorte

1. **Presuňte inhalátor späť do zvislej polohy a úplne zatvorte kryt.**
2. **Skontrolujte, či sa počítadlo dávok znížilo o jednu hodnotu.**



3. **Ak potrebujete použiť ešte jednu dávku, zopakujte kroky E.1 až E.3.**

F. Čistenie

- Zvyčajne nie je nutné inhalátor čistiť.
- Ak je to nutné, môžete čistiť inhalátor po použití suchou handričkou alebo obrúskom.
 - **Nečistite** váš inhalátor vodou alebo inými tekutinami. Udržujte ho suchý.

G. Uchovávanie a likvidácia

Informácie o podmienkach uchovávania a pokynoch na likvidáciu nájdete v častiach 6.4 a 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na beklometazón-dipropionát, dihydrát formoterólium-fumarát alebo na ktorúkoľvek z

pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri ukončení liečby sa odporúča dávkovanie znižovať postupne, liečba sa nesmie náhle ukončiť.

Liečba astmy sa má riadiť postupnými krokmi na základe klinickej odpovede pacienta a funkčného vyšetrenia pľúc.

Ak sa pacient nazdáva, že je liečba neúčinná, musí vyhľadať lekára. Zvýšené použitie záchranných bronchodilatancií a zhoršenie kontroly astmy si vyžaduje prehodnotenie liečby.

Náhle a progresívne zhoršenie kontroly astmy potenciálne ohrozuje život a pacient sa musí okamžite podrobiť lekárskemu vyšetreniu. Má sa zväziť potreba zvýšiť dávky kortikosteroidov, buď inhalačnú alebo perorálnu liečbu, alebo ak je podozrenie na infekciu, pridať do liečby antibiotiká.

U pacientov sa nemá začať liečba Fosterom Nexthaler počas exacerbácie alebo významného či akútneho zhoršenia astmy.

Počas liečby Fosterom Nexthaler sa môžu vyskytnúť závažné, s astmou spojené nežiaduce účinky a exacerbácie. Pacientov treba upozorniť, aby pokračovali v liečbe, ale vyhľadali lekársku pomoc v prípade, že symptómy astmy neustúpia alebo sa pri liečbe Fosterom Nexthaler zhoršia.

Rovnako ako pri iných inhalačných terapiách sa môže vyskytnúť paradoxný bronchospazmus, prejavujúci sa zvýraznením pískania, kašľom a skrátením dychu okamžite po podaní dávky. Liečba s rýchlo pôsobiacim inhalačným bronchodilatansom sa má začať okamžite.

Liečba s Fosterom Nexthaler sa má okamžite prerušiť, stav pacienta prehodnotiť a podľa potreby sa má začať alternatívna liečba.

Foster Nexthaler nie je určený na liečbu akútnej astmy.

Pacienti sa musia poučiť, aby na zvládnutie akútnych astmatických záchvatov mali vždy k dispozícii ich krátkodobo pôsobiaci bronchodilatans buď Foster Nexthaler (pre pacientov užívajúcich Foster Nexthaler ako udržiavacia a úľavová liečba) alebo samostatný rýchlo pôsobiaci bronchodilatátor (pre pacientov používajúcich len Foster Nexthaler ako udržiavaciu terapiu).

Pacientom treba pripomenúť, aby denne používali Foster Nexthaler tak, ako im to predpísal lekár, aj keď sú bez príznakov.

Inhalácie Fosteru Nexthaler na úľavu sa majú používať ako reakcia na príznaky astmy, ale nie sú určené na pravidelné profylaktické použitie, napr. pred cvičením. Na takéto použitie sa má zväziť samostatný rýchlo pôsobiaci bronchodilatátor.

Len čo sú príznaky astmy pod kontrolou, možno zväziť postupné znižovanie dávky Fosteru Nexthaler. Po znížení dávky lieku je dôležité pacientov pravidelne sledovať. Pacienti majú používať najnižšiu účinnú dávku Fosteru Nexthaler (pozri časť 4.2).

Pneumónia u pacientov s CHOCHP

U pacientov s CHOCHP liečených inhalačnými kortikosteroidmi sa pozorovalo zvýšenie výskytu pneumónií vrátane pneumónií vyžadujúcich hospitalizáciu. Existuje niekoľko dôkazov o zvýšenom riziku pneumónií so zvyšujúcou sa dávkou steroidu, ale nepreukázalo sa to presvedčivo naprieč všetkými štúdiami.

Neexistuje žiadny presvedčivý klinický dôkaz o rozdieloch vo veľkosti rizika pneumónií v rámci skupiny inhalačných kortikosteroidov.

U pacientov s CHOCHP musia lekári zostať ostražití kvôli možnému vzniku pneumónie, pretože klinické prejavy takýchto infekcií sa prekrývajú s príznakmi exacerbácií CHOCHP.

Rizikové faktory vzniku pneumónie u pacientov s CHOCHP zahŕňajú súčasné fajčenie, starší vek, nízky index telesnej hmotnosti (BMI) a ťažkú CHOCHP.

Systémové účinky sa môžu vyskytnúť pri aplikácii akéhokoľvek inhalačného kortikosteroidu hlavne vtedy, ak sa podáva dlhodobo vo vysokých dávkach. Výskyt týchto systémových účinkov je menej pravdepodobný pri inhalačných kortikosteroidoch ako pri perorálnych. Možné systémové účinky zahŕňajú: Cushingov syndróm, Cushingove príznaky, zníženú funkciu nadobličiek, spomalenie rastu u detí a dospelujúcich, zníženie kostnej denzity, katarakta, glaukóm a veľmi zriedkavo duševné

poruchy alebo poruchy správania, ktoré zahŕňajú psychomotorickú hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkosť, depresie alebo agresivitu (predovšetkým u detí). Preto je dôležité, aby sa dávka inhalačného kortikosteroidu znížila na najnižšiu dávku, pri ktorej je zachovaná účinná kontrola astmy.

Dlhodobá liečba pacientov vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov môže viesť k nadobličkovej supresii a akútnej nadobličkovej kríze. Zvýšené riziko sa týka detí a dospelých vo veku menej ako 16 rokov, ktorí používajú dávky beklometazónidipropionátu vyššie ako sú odporúčané. Medzi situácie, ktoré môžu viesť k spusteniu akútnej nadobličkovej krízy, patrí úraz, chirurgický zákrok, infekcie alebo náhle zníženie dávky. Prítomné príznaky sú zvyčajne nejasné a môžu zahŕňať anorexiu, abdominálnu bolesť, stratu hmotnosti, únavu, bolesť hlavy, nauzeu, vracanie, hypotenziu, poruchy vedomia, hypoglykémiu a závraty. Počas obdobia stresu alebo elektívneho chirurgického zákroku sa má zvážiť používanie systémových kortikosteroidov.

U pacientov prechádzajúcich z perorálnej liečby kortikosteroidmi na inhalačnú liečbu môže počas určitého obdobia pretrvávajúť riziko poruchy funkcie kôry nadobličiek. Pacienti, ktorí v minulosti absolvovali liečbu s mimoriadne vysokými dávkami kortikosteroidov alebo užívali vysoké dávky inhalačných kortikosteroidov dlhodobo, môžu byť tiež ohrození. Túto možnosť reziduálneho poškodenia funkcie je potrebné mať vždy na pamäti v akútnych a vybraných situáciách vyvolávajúcich stres, pri ktorých bude potrebné zvážiť liečbu vhodnými kortikosteroidmi. Pred zahájením elektívnych zákrokov môže rozsah poškodenia obličiek určiť špecialista.

Foster Nexthaler sa má podávať s opatrnosťou u pacientov s aktívnou alebo inaktívnou pľúcnou tuberkulózou, plesňovými a vírusovými infekciami dýchacích ciest.

Foster Nexthaler sa má podávať s opatrnosťou u pacientov (môže zahŕňať sledovanie pacientov) so srdcovou arytmiou, najmä s atrioventrikulárnou blokádou tretieho stupňa a tachyarytmiou, idiopatickou subvalvulárnou aortálnou stenózou, hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou, ischemickou chorobou srdca, závažným zlyhávaním srdca, závažnou arteriálnou hypertenziou a aneurizmom.

Zvýšená opatrnosť je potrebná aj u pacientov liečených so známym alebo suspektným predĺžením QTc-intervalu, či už kongenitálnym alebo liekmi vyvolaným ($QTc > 0,44$ sekúnd). Predĺženie QTc-intervalu môže vyvolať aj samotný formoterol.

Foster Nexthaler sa má tiež používať s opatrnosťou u pacientov s tyreotoxikózou, diabetes mellitus, feochromocytómom a neliečenou hypokaliémiou.

Potenciálne závažná hypokaliémia môže nastať v dôsledku liečby β_2 -agonistami. Zvláštna pozornosť sa odporúča v prípade ťažkej astmy, keďže tento účinok môže byť potenciovaný hypoxiou. Hypokaliémia môže byť tiež potenciovaná súbežnou liečbou s inými liečivami, ktoré môžu vyvolať hypokaliémiu, ako sú xantínové deriváty, steroidy a diuretiká (pozri časť 4.5). Opatrnosť sa tiež odporúča pri nestálej astme, kedy môže byť potrebné použiť väčšie množstvo „záchranných“ bronchodilatancií. V takýchto situáciách sa odporúča sledovať sérové hladiny draslíka.

Inhalácia formoterolu môže spôsobiť zvýšenie hladiny glukózy v krvi. Pacientom s diabetom sa musí starostlivo sledovať glykémia.

V prípade plánovanej anestézie halogénovými anestetikami sa musí zabezpečiť, aby sa Foster Nexthaler nepodával najmenej 12 hodín pred začiatkom anestézie, v dôsledku rizika srdcovej arytmie.

Pacienti musia byť upozornení, že po inhalácii predpísanej dávky si majú vypláchnuť ústa vodou, vyklokať vodou alebo vyčistiť zuby na zníženie rizika orofaryngeálnej kandidózy a dysfónie.

Pomocná látka laktóza obsahuje malé množstvo mliečnych proteínov, ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie.

Liek obsahuje laktózu. Laktóza obsahuje malé množstvá mliečnych bielkovín, ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nemajú tento liek užívať.

Poruchy videnia

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporúčaný k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môžu patriť sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Beklometazón-dipropionát sa veľmi rýchlo metabolizuje prostredníctvom systému esteráz bez účasti systému P450 cytochrómu.

Beklometazón je menej závislý od metabolizmu CYP3A, ako niektoré iné kortikosteroidy a vo všeobecnosti interakcie sú nepravdepodobné; hoci nie je možné vylúčiť možnosť systémových účinkov pri súbežnom použití silných inhibítorov CYP3A (napr. ritonavir, kobicistát), a preto pri užívaní týchto liekov sa odporúča pozornosť a vhodné sledovanie pacienta.

Farmakodynamické interakcie

Pacienti s astmou sa majú vyhnúť β - blokátorm (vrátane očných kvapiek). Ak sa β - blokátory podávajú zo závažných dôvodov, účinok formoterolu sa zníži alebo vymizne.

Na druhej strane, súbežné podávanie iných β - adrenergých liečiv môže mať potenciálne aditívne účinky, preto pri súbežnom podávaní formoterolu a teofylínu alebo iných β - adrenergých liečiv sa vyžaduje opatrnosť.

Súbežná liečba s chinidínom, dizopyramidom, prokaínamidom, fenotiazínom, niektorými antihistaminikami (napr. terfenadín), inhibítormi monoaminoxidázy a tricyklickými antidepressívami môže predĺžiť QTc interval a zvýšiť riziko ventrikulárnej arytmie.

L-dopa, L-tyroxín, oxytocín a alkohol môžu narušiť srdcovú toleranciu k β_2 -sympatomimetikám.

Súbežná liečba s inhibítormi monoaminoxidázy, vrátane liečiv s podobnými vlastnosťami ako je furazolidón a prokarbazín, môže vyvolať hypertenznú reakciu.

Zvýšené riziko arytmie sa môže vyskytnúť u pacientov súbežne podstupujúcich anestéziu halogénovými uhlíkovodíkmi.

Súbežná liečba so xantínovými derivátmi, steroidmi alebo diuretikami môže potenciováť možný hypokaliemický účinok β_2 -agonistov (pozri časť 4.4). U pacientov liečených digitálisovými glykozidmi môže hypokaliémia zvýšiť náchylnosť k arytmiám.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje u ľudí. V štúdiách na potkanoch podávanie vysokých dávok beklometazón-dipropionátu v kombinácii bolo spojené so zníženou plodnosťou u samíc a embryotoxicitou (pozri časť 5.3).

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne relevantné klinické údaje o použití Fosteru Nexthaler u gravidných žien. Štúdie na zvieratách používajúce kombináciu beklometazón-dipropionátu a dihydrát formoterólium-fumarátu preukázali reprodukčnú toxicitu až po vysokej systémovej expozícii (pozri časť 5.3). Je známe, že vysoké dávky kortikosteroidov podávané gravidným zvieratám spôsobujú abnormality

fetálneho vývoja, vrátane rázštetu podnebia a vnútromaternicovej rastovej retardácie. Pre tokolytický účinok β_2 -sympatomimetík, je potrebné venovať špeciálnu pozornosť celému obdobiu gravidity až po samotný pôrod.

Formoterol sa neodporúča používať počas gravidity a zvlášť na konci gravidity alebo počas pôrodu, pokiaľ je k dispozícii iná (viac bezpečná) alternatívna liečba.

Foster Nexthaler sa môže používať počas gravidity iba v prípade, ak očakávaný prínos prevýši potenciálne riziko.

Dojčenie

Nie sú známe žiadne relevantné klinické údaje o použití Fosteru Nexthaler u žien počas dojčenia. Hoci z pokusov na zvieratách nie sú dostupné žiadne údaje, je pochopiteľné, že sa predpokladá vylučovanie beklometazón-dipropionátu (podobne ako iných kortikosteroidov) do materského mlieka. Hoci nie je známe, či formoterol prechádza do ľudského materského mlieka, jeho prítomnosť sa však zistila v mlieku dojčiacich zvierat. Podávanie Fosteru Nexthaler dojčiacim ženám sa má zväziť iba v prípade, ak očakávaný prínos preváži potenciálne riziko.

Rozhodnutie, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu Fosterom Nexthaler, sa má zväziť po vyhodnotení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Foster Nexthaler nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejším nežiaducim účinkom je tremor. V 12-týždňovom klinickom skúšaní s Fosterom Nexthaler sa tremor vyskytoval iba pri najvyššom dávkovacom režime (2 inhalácie 2x denne), prejavoval sa najčastejšie na začiatku liečby a jeho intenzita bola mierna. Žiaden pacient nebol vylúčený zo skúšania z dôvodu výskytu tremoru.

Skúsenosti z klinických skúšaní u astmatických pacientov

Bezpečnosť Fosteru Nexthaler bola hodnotená v aktívnych a placebo kontrolovaných klinických skúšaníach u 719 pacientov s astmou rôznej závažnosti vo veku od 12 rokov a starších, ktorí používali tento liek. Nežiaduce účinky uvedené v tabuľke sa vyskytli u astmatických pacientov vo veku 12 rokov a starších počas dvoch pilotných klinických skúšaní, kde sa podával Foster Nexthaler v odporúčaných dávkach po dobu 8-12 týždňov.

V klinických skúšaníach s Fosterom Nexthaler neboli pozorované žiadne psychické poruchy, len sú zahrnuté v tabuľke ako možný účinok (class- effect) inhalačných kortikosteroidov.

Nežiaduce účinky, ktoré sú spojené s beklometazón-dipropionátom a dihydrát formoterólium-fumarátom ako fixnej kombinácie Fosteru Nexthaler sú uvedené nižšie a sú zoradené podľa tried orgánových systémov. Frekvencia výskytu je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) a veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky	Frekvencia
Infekcie a nákazy	nasofaryngitída orálna kandidóza pneumónia (u pacientov s CHOCHP)	menej časté časté
Poruchy metabolizmu a výživy	hypertriglyceridémia	menej časté
Psychické poruchy	psychomotorická hyperaktivita, poruchy spánku, úzkosť, depresia, agresivita, zmeny v správaní (predovšetkým u detí)	neznáme

Poruchy oka	Poruchy videnia (pozri tiež časť 4.4)	neznáme
Poruchy nervového systému	tremor	časté
	bolesť hlavy	menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	tachykardia, sínusová bradykardia, angína pectoris, ischémia myokardu	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	podráždenie hrdla, exacerbácia astmy, dyspnoe, orofaryngeálna bolesť, dysfónia, kašeľ	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	menej časté
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	únava, podráždenosť	menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme, zníženie voľného kortizolu v moči, zníženie kortizolu v krvi, zvýšenie hladiny draslíka, zvýšenie hladiny cukru v krvi, zmeny na EKG typu pomalého nárastu vlny R.	menej časté

Medzi pozorované nežiaduce reakcie, ktoré sú typicky spojené s formoterolom patria: tremor, bolesť hlavy, tachykardia, sínusová bradykardia, angína pectoris, ischémia myokardu, predĺženie QTc intervalu.

Medzi pozorované nežiaduce reakcie, ktoré sú typicky spojené s beklometazón-dipropionátom sú: nasofaryngitída, orálna kandidóza, dysfónia, podráždenie hrdla, podráždenosť, zníženie voľného kortizolu v moči, zníženie kortizolu v krvi, zvýšenie hladiny cukru v krvi.

Nežiaduce reakcie typu plesňových infekcií v ústach a pneumónia sú typicky spojené s inhalačným podávaním beklometazón-dipropionátu a neboli pozorované v klinickej praxi s Fosterom Nexthaler. Počas liečby inhalačnými kortikosteroidmi boli občas hlásené poruchy chuti.

V časti 4.4 pozri opatrenia ako minimalizovať výskyt orálnej plesňovej infekcie, orálnej kandidózy a dysfónie.

Systémové účinky inhalačných kortikosteroidov (napr. beklometazón-dipropionátu) sa môžu vyskytnúť predovšetkým pri vysokých dávkach podávaných dlhodobo.

Tie môžu zahŕňať Cushingov syndróm, Cushingove príznaky, zníženú funkciu nadobličiek, zníženie kostnej denzity, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich, kataraktu a glaukóm (pozri tiež časť 4.4).

V klinickej praxi pri terapeutických dávkach Fosteru Nexthaler neboli pozorované ďalšie nežiaduce reakcie, ale sú typicky spojené s inhalačným podávaním β_2 -agonistov ako je formoterol: palpitácie, atriálna fibrilácia, ventrikulárne extrasystoly, tachyarytmia, eventuálne závažná hypokaliémia a zvýšenie/zníženie krvného tlaku. Insomnia, závrat, nepokoj a úzkosť boli príležitostne hlásené počas inhalačnej liečby s formoterolom. Formoterol môže vyvolať svalové kŕče, myalgiu.

Reakcie z precitlivenosti zahŕňajú vyrážku, urtikáriu, pruritus, erytém a tiež sa môže vyskytnúť opuch očí, tváre, pier a hrdla.

Tak ako pri inej inhalačnej liečbe, môže sa vyskytnúť paradoxný bronchospazmus, prejavujúci sa zvýraznením pískania, kašľom a skrátením dychu okamžite po podaní dávky.

Dostupné farmakokinetické údaje nepodporujú bezpečnosť Fosteru Nexthaler u detí vo veku 5-11 rokov. U mladistvých vo veku 12 až 17 rokov sú klinické informácie obmedzené (pozri časti 4.2, 5.1 a 5.2).

V 12 týždňov trvajúcej randomizovanej klinickej štúdiu u dospelých a dospelievajúcich, 162 dospelievajúcich vo veku 12 - 17 rokov so stredne ťažkou až ťažkou astmou dostávalo Foster Nexthaler alebo zodpovedajúcu inhaláciu roztoku v tlakovom obale, 1 alebo 2 inhalácie 2x denne; frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich účinkov sa nelíšili u dospelievajúcich v porovnaní s dospelými.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Najvyššia odporúčaná jednorazová dávka Fosteru Nexthaler je podanie dvoch inhalácií.

U astmatických pacientov boli sledované podania kumulovanej dávky 4 inhalácií Fosteru Nexthaler (celkový obsah beklometazón-dipropionátu 400 mikrogramov, formoterolu 24 mikrogramov podaných v jednej dávke). Kumulovaná liečba nepreukázala abnormálne, klinicky relevantné účinky na životne dôležité funkcie a nepozorovali sa závažné nežiaduce účinky (pozri tiež časť 4.8.)

U astmatických pacientov sa sledovalo podanie kumulovanej dávky inhalačného roztoku v tlakovom obale v množstve 12 uvoľnených dávok (celkový obsah beklometazón-dipropionátu 1200 mikrogramov, formoterolu 72 mikrogramov). Kumulovaná liečba nespôsobila abnormálne, klinicky relevantné účinky na životne dôležité funkcie a nepozorovali sa ani závažné nežiaduce účinky.

Nadmerné dávky formoterolu môžu viesť k reakciám typickým pre β_2 -adrenergných agonistov ako sú nauzea, vracanie, bolesť hlavy, tremor, somnolencia, palpitácie, tachykardia, ventrikulárna arytmia, predĺženie QTc intervalu, metabolická acidóza, hypokaliémia, hyperglykémia.

V prípade predávkovania formoterolom sa indikuje podporná a symptomatická liečba. Závažné prípady sa musia hospitalizovať. Keďže použitie β_2 -adrenergných blokátorov môže vyvolať bronchospazmus, použitie kardioselektívnych β_2 -adrenergných blokátorov sa má zvážiť a to iba v mimoriadnych prípadoch. Majú sa sledovať sérové hladiny draslíka.

Akútna inhalácia dávok beklometazón-dipropionátu presahujúcich odporúčané dávkovanie môže viesť k dočasnej nadobličkovej supresii. Stav si nevyžaduje zvláštne opatrenia, funkcia nadobličiek sa o pár dní obnoví do pôvodného stavu, ako potvrdili merania plazmatického kortizolu. U týchto pacientov sa má v liečbe pokračovať pri dávke postačujúcej na zvládnutie kontroly astmy.

Chronické predávkovanie inhalačným beklometazón-dipropionátom: riziko nadobličkovej supresie (pozri časť 4.4). Môže byť nevyhnutné stanovenie nadobličkovej rezervy. V liečbe sa má pokračovať pri dávke postačujúcej na zvládnutie kontroly astmy.

Jednotlivé dávky, podávané až do maximálne povolenej dávky 800 mikrogramov beklometazón-dipropionátu, 48 mikrogramov formoterolu, podávané prostredníctvom Fosteru Nexthaler, sú všeobecne bezpečné a dobre tolerované.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Adrenergiká, inhalačné, formoterol a iné liečivá na obštrukčné ochorenia dýchacích ciest.

ATC kód: R03AK08

Spôsob účinku a farmakodynamické účinky

Foster Nexthaler obsahuje beklometazón-dipropionát a formoterol v práškovej inhalačnej forme, ktorá po uvoľnení z inhalátora vytvára aerosól s obsahom extra jemných („extrafine“) častíc so strednou hodnotou aerodynamického priemeru častíc (MMAD) 1,4 -1,5 mikrometrov a súbežným aditívnym pôsobením oboch zložiek.

Aerosólové častice Fosteru Nexthaler sú v priemere oveľa menšie ako častice podávané v „non-extrafine“ zložení.

Štúdia sledujúca depozíciu rádiofarmakom označeného lieku v pľúcach u dospelých pacientov s astmou preukázala jeho homogénnu distribúciu a depozíciu v pľúcach a v dýchacích cestách (približne 42 % nominálnej dávky). Tieto charakteristiky umožňujú použitie nižšej dávky kortikosteroidov s vystupňovanými lokálnymi farmakodynamickými účinkami, ktoré sa ukázali ako rovnocenné k inhalačnému roztoku v tlakovom obale (pozri klinické skúsenosti).

Aktívne zložky Fosteru Nexthaler majú odlišný spôsob účinku. Podobne ako pri iných kombináciách inhalačných kortikosteroidov a β_2 -agonistov, je aj v tomto prípade viditeľný aditívny účinok v zmysle redukcie exacerbácií astmy.

Beklometazón-dipropionát

Beklometazón-dipropionát podávaný inhaláciou v odporúčaných dávkach má glukokortikoidný protizápalový účinok v pľúcach, ktorého výsledkom je redukcia symptómov a exacerbácií astmy a nižší výskyt nežiaducich účinkov v porovnaní so systémovo podávanými kortikosteroidmi.

Formoterol

Formoterol je selektívny β_2 -adrenergický agonista, ktorý vyvoláva uvoľnenie hladkých svalov v prieduškách u pacientov s reverzibilnou obštrukciou dýchacích ciest. Bronchodilatačný účinok nastupuje rýchlo, počas 1-3 minút po inhalácii a jeho trvanie je 12 hodín po jednorazovej dávke.

Klinické skúsenosti

Pôsobenie oboch zložiek Fosteru Nexthaler bolo hodnotené v troch samostatných štúdiách, ktoré porovnávali ich účinnosť s účinnosťou inhalácie 100 mikrogramov/6 mikrogramov inhalačného roztoku v tlakovom obale u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou pretrvávajúcou astmou. Celkovo sa očakáva, že účinnosť týchto dvoch inhalačných systémov bude pri dávkovaní 1 – 2 vdychy dvakrát denne rovnocenná.

V prvej štúdií bolo primárnym cieľom hodnotenie účinnosti zložky inhalačných kortikosteroidov meranej na základe bronchodilatácie (bazálnej FEV₁ – meranej pred použitím dávky). Klinicky významné zlepšenie bazálnej FEV₁ bolo zaznamenané u 696 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou symptomatickou astmou na konci trojmesačnej liečby v porovnaní s východiskovými hodnotami, pri podaní 1 alebo 2 inhalácií dvakrát denne oboch liekových foriem. Priemerný nárast bol minimálne 250 ml. Pri rovnakom dávkovaní nebol pozorovaný klinicky významný rozdiel v bazálnej FEV₁ medzi Fosterom Nexthaler inhalačným práškom a inhalačným roztokom v tlakovom obale pri oboch dávkovaniach.

Signifikantný rozdiel bol pozorovaný pri rannom PEF v závislosti na dávke. Štatistická významnosť v hodnote bazálnej FEV₁ v závislosti na dávke nebola dosiahnutá. Kontrola astmy vyjadrená pomocou skóre ranných a večerných symptómov a percenta dní bez príznakov, sa výrazne zlepšila pri porovnaní nálezu na začiatku a na konci liečebnej periódy, najmä pri užívaní vyšších dávok u oboch liekových foriem.

V druhej štúdií bolo primárnym cieľom hodnotenie účinnosti zložky dlhodobopôsobiaceho β_2 -agonistu vo Fosteri Nexthaler. V tejto štúdií bola opakovane meraná spirometria a to na začiatku a v priebehu 12 hodín po podaní jednej dávky, s primárnym hodnotením FEV₁ (FEV₁ AUC – najmenej 80 % trvania účinku formoterolu). V porovnaní s placebom, jedna inhalácia a štyri inhalácie Fosteru Nexthaler signifikantne zlepšili FEV₁ AUC₀₋₁₂. Účinnosť oboch dávok Fosteru Nexthaler inhalačného prášku bola porovnateľná s korešpondujúcimi dávkami inhalačného roztoku v tlakovom obale.

Štatisticky významná na dávke závislá odpoveď bola zaznamenaná pri použití oboch liekových foriem medzi nižšou a vyššou dávkou.

V tretej štúdií po 4 týždňoch liečby beklometazón-dipropionátom/formoterolom vo fixnej kombinácii vo forme inhalačného roztoku v tlakovom obale 1 inhalácia 2x denne, bolo randomizovaných 755 pacientov s astmou na 8 týždňov liečby s fixnou kombináciou liečiv vo forme inhalačného roztoku v tlakovom obale, s Fosterom Nexthaler inhalačný prášok alebo s beklometazón-dipropionátom 100 mikrogramov v inhalačnom prášku, 1 inhalácia 2x denne.

Primárnym cieľom bolo hodnotenie zmeny ranného maximálneho expiračného prietoku vzduchu (PEF) porovnaním východiskovej hodnoty s hodnotami meranými počas celého trvania liečby. Po ôsmich týždňoch terapie sa nepreukázal žiadny rozdiel v primárnom celi medzi dvoma inhalátormi s fixnou kombináciou liečiv, ale obidva boli signifikantne účinnejšie ako monoterapia beklometazón-dipropionátom. Neboli zistené žiadne rozdiely medzi inhalátormi s fixnou kombináciou liečiv pri hodnotení symptómov astmy dotazníkom kontroly astmy (asthma control score) a počtom dní bez záchranej liečby.

Otvorená štúdia s placebom sa vykonala na overenie predpokladu, že pacienti sú schopní generovať cez Nexthaler inhalátor dostatočný inspiračný prietok, ktorý nie je ovplyvnený vekom pacienta, ochorením a závažnosťou ochorenia, a preto aktivácia a uvoľnenie liečiva z inhalátora je dostupné u všetkých pacientov. Primárnym cieľom bolo množstvo pacientov vyjadrených v percentách v každom veku a v skupine ochorenia, ktorí boli schopní aktivovať inhalátor. Tejto štúdií sa zúčastnilo 89 pacientov, vo veku 5 – 84 rokov, so stredne ťažkou a ťažkou astmou (predpokladané $FEV_1 > 60\%$ a $\leq 60\%$) a stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP. Všetci pacienti, bez ohľadu na vek, ochorenie a závažnosť ochorenia, boli schopní vytvoriť dostatočný inspiračný prietok pre aktiváciu Nexthaler inhalátora.

V ďalšej otvorenej štúdií s placebom, na základe posúdenia inspiračného profilu prostredníctvom Fosteru Nexthaler bolo preukázané, že pacienti s ľahkou až ťažkou CHOCHP, bez ohľadu na ich obmedzenia pľúcnych funkcií, boli schopní efektívne aktivovať a používať inhalátor.

Pediatrická populácia

V súčasnosti sú veľmi obmedzené klinické údaje s použitím Fosteru Nexthaler u detí vo veku 5 - 11 rokov.

V porovnaní s ekvivalentnou dávkou schválených kombinovaných prípravkov obsahujúcich bezvodý beklometazón-dipropionát (BDP) a formoterol (FF), podanie jednej dávky experimentálnej fixnej dávky prípravku obsahujúcej rovnaké „extrafine“ (extra jemné) aktívne zložky ako Foster Nexthaler, ale s použitím nižšej sily (50 µg BDP a 6 µg FF) viedla k výrazne vyššej systémovej biologickej dostupnosti pre obidve zložky (pozri časť 5.2).

Táto vyššia systémová dostupnosť bola spojená so štatisticky významným poklesom hladiny draslíka v plazme (odhad bodu 0,94, 95% CI [0,92; 0,96]) a zvýšením časovo spriemerovanej srdcovej frekvencie (odhad bodu 1,06, 95% CI [1,01; 1,10]). Okrem toho sa u detí v testovanej skupine pozoroval trend k supresii kortizolu a zvýšeniu hodnôt glukózy v moči v porovnaní s referenčnou liečbou.

U adolescentov sa získali iba obmedzené informácie.

V trojmesačnej randomizovanej klinickej štúdií so 162 subjektmi vo veku 12 až 17 rokov, pacienti so stredne ťažkou až ťažkou astmou dostávali Foster Nexthaler alebo zodpovedajúcu inhaláciu inhalačného roztoku v tlakovom obale, 1 alebo 2 inhalácie 2x denne.

Zmena bazálnej FEV_1 na konci liečby bola väčšia u dospievajúcich ako u dospelých (pozri tiež časti 4.2 a 4.8 a 5.2 informácie o pediatrickom použití).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Beklometazón-dipropionát

Beklometazón-dipropionát je pro-liečivo so slabou afinitou ku glukokortikoidnému receptoru, ktoré sa hydrolyzuje pomocou enzýmov esteráz na účinný metabolit beklometazón-17-monopropionát, ktorý má silnejší lokálny protizápalový účinok v porovnaní s pro-liečivom beklometazón-dipropionátom.

Absorpcia, distribúcia a biotransformácia

Inhalovaný beklometazóndipropionát sa rýchlo absorbuje pľúcami. Pred absorpciou podlieha rozsiahlej premene na účinný metabolit beklometazón-17-monopropionát prostredníctvom enzýmov esteráz, ktoré sa nachádzajú vo väčšine tkanív. Systémová dostupnosť účinného metabolitu pochádza z absorpcie pľúcami a z gastrointestinálnej absorpcie po prehltnutí časti dávky. Biodostupnosť prehltnutého beklometazón-dipropionátu je zanedbateľná, i keď presystémová premena beklometazón-dipropionátu na beklometazón-17-monopropionát má za následok, že časť absorbovanej dávky je dostupná vo forme účinného metabolitu.

Systémová expozícia narastá približne lineárne so zvyšujúcou sa inhalovanou dávkou.

Absolútna biodostupnosť po inhalácii inhalačného roztoku v tlakovom obale je približne 2 % a 62 % nominálnej dávky pre beklometazón-dipropionát a beklometazón-17-monopropionát.

Po intravenóznom podaní je beklometazón-dipropionát a jeho účinný metabolit charakterizovaný vysokým plazmatickým klírensom (150 a 120 l/h), s ustálením stavu s malým distribučným objemom pre beklometazón-dipropionát (20 l) a s väčšou distribúciou v tkanivách pre jeho účinný metabolit (424 l). Metabolická dispozícia beklometazón-dipropionátu (82 %) je výsledkom hlavne jeho účinného metabolitu beklometazón-17-monopropionátu.

Väzba na plazmatické proteíny je stredne vysoká (87 %).

Eliminácia

Vylučovanie stolicou je hlavnou cestou eliminácie beklometazón-dipropionátu, najmä vo forme polárnych metabolitov. Vylučovanie beklometazón-dipropionátu a jeho účinných metabolitov obličkami je zanedbateľné. Polčas terminálnej eliminácie je u beklometazón-dipropionátu 0,5h a 2,7h u beklometazón-17-monopropionátu.

Osobitné skupiny pacientov

Farmakokinetika beklometazón-dipropionátu u pacientov s **poruchou funkcie obličiek alebo pečene** sa nezisťovala, keďže beklometazón-dipropionát sa rýchlo metabolizuje pomocou esteráz enzýmov prítomných v črevných tekutinách, sére, pľúcach a v pečeni, činnosťou ktorých sa tvorí viac polárnych metabolitov ako sú beklometazón-21-monopropionát, beklometazón-17-monopropionát a beklometazón, a preto sa neočakáva zmena farmakokinetiky a bezpečnostného profilu beklometazón-dipropionátu u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Keďže prítomnosť beklometazón-dipropionátu alebo jeho metabolitov sa v moči nezistila, nepredpokladá sa zvýšenie systémovej expozície u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Formoterol

Absorpcia a distribúcia

Po inhalácii sa formoterol absorbuje z pľúc a gastrointestinálneho traktu.

Časť inhalovanej dávky, ktorá sa po podaní odmeranej dávky inhalátorom (MDI) prehltnie, môže byť v rozmedzí 60 % až 90 %. Najmenej 65 % množstva, ktoré sa prehltnie, sa absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Maximálnu plazmatickú koncentráciu dosahuje nezmenené liečivo do 0,5 – 1 hodiny po perorálnom podaní. Väzba formoterolu na plazmatické bielkoviny je 61-64 %, z toho 34 % sa viaže na albumín. V rozsahu koncentrácií, ktoré sa dosiahli pri terapeutických dávkach, nenastáva úplná saturácia väzbových miest. Polčas eliminácie po perorálnom podaní sa stanovil na 2-3 hodiny. Absorpcia formoterolu po inhalácii 12-96 mikrogramov formoterólium-fumarátu je lineárna.

Biotransformácia

Formoterol je z väčšej časti metabolizovaný a to hlavne cestou priamej konjugácie na fenolovej hydroxylovej skupine. Konjugát s kyselinou glukorónovou je inaktívny. Druhou cestou je O-demetylácia, ktorá nasleduje po konjugácii na 2-hydroxylovú skupinu fenolu. Izoenzýmy CYP2D6, CYP2C19 a CYP2C9 cytochrómu P450 sa zapájajú do O-demetylácie formoterolu. Pečeň je primárnym miestom metabolizmu. Formoterol neinhibuje enzýmy CYP450 pri terapeutických relevantných koncentráciách.

Eliminácia

Kumulatívne vylučovanie formoterolu močom po jednorazovej inhalácii suchého prášku lineárne rastie v rozmedzí dávok 12-96 mikrogramov. V priemere 8 % dávky sa vylúčilo ako nezmenený a 25 % ako celkový formoterol. Stredná hodnota koncového eliminačného polčasu sa stanovila na 10 hodín, pri ktorej sa vychádzalo z meraní plazmatických koncentrácií po inhalácii jednorazovej dávky 120 mikrogramov u 12 zdravých dobrovoľníkov. (R,R)- enantioméry predstavujú 40 % vylúčenej látky v nezmenenej forme močom a (S,S)- enantioméry 60 %. Relatívny podiel oboch enantiomérov zostáva konštantný v rozmedzí sledovaných dávok a po opakovanom podaní dávok sa nezistila žiadna relatívna kumulácia jedného enantioméru voči druhému.

Po perorálnom podaní u zdravých dobrovoľníkov (40 až 80 mikrogramov), 6 % až 10 % z dávky sa vylúčilo močom v nezmenenej forme, až do 8 % dávky sa vylúčilo vo forme glukuronidu.

Celkovo 67 % z perorálnej dávky formoterolu sa vylúči močom (predovšetkým vo forme metabolitov) a zvyšok stolicou. Renálny klírens formoterolu sa stanovil na 150 ml/min.

Špeciálne skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene/obličiek: farmakokinetika formoterolu sa u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek nesledovala.

Pediatrická populácia

Vo farmakokinetických štúdiách s jednou dávkou u astmatických detí vo veku 5 - 11 rokov boli dve experimentálne pediatrické fixné dávky obsahujúce rovnaké „extrafine“ (extra jemné) aktívne zložky ako Foster Nexthaler, ale s použitím nižšej sily dávky (A: 50 µg BDP a 6 µg FF = 50/6 ; B: 35 µg BDP a 4 µg FF = 35/4) sa porovnali s ekvivalentnými dávkami schválených liekov voľnej kombinácie obsahujúcich BDP a FF. Z dôvodu neprítomnosti dreveného uhlia bola stanovená len systémová expozícia ako miera bezpečnosti.

V porovnaní s voľnou kombináciou viedli BDP / FF 50/6 k vyššej systémovej expozícii (AUC_{0t}) a maximálnym koncentráciám (C_{max}) všetkých troch analytov, pôvodnej zlúčeniny BDP, aktívneho metabolitu beklometazón-17-monopropionátu (B17MP) a formoterolu. Následné zníženie sily dávky o približne 30% na BDP / FF 35/4 stále viedlo k výrazne vyššej AUC_{0t} B17MP (bodový odhad 152,5, 90% CI [141,1 164,8]), ako aj materskej zlúčeniny BDP (bodový odhad 188,6, 90% CI [163,8 217,1]). AUC_0 formoterolu bola v rámci a C_{max} mierne prekročila rozsah bioekvivalencie 80 - 125%.

Klinické skúsenosti

V klinickej štúdií porovnávali systémovú expozíciu beklometazón-dipropionátu a formoterolu vo fixnej kombinácii s jednotlivými zložkami.

Nie sú žiadne dôkazy o farmakokinetických a farmakodynamických (systémových) interakciách medzi beklometazón-dipropionátom a formoterolom.

Farmakokinetika Fosteru Nexthaler inhalačný prášok sa porovnávala so zodpovedajúcou dávkou inhalačného roztoku v tlakovom obale.

Analýzy steroidných zložiek sa zamerali na beklometazón-17-monopropionát, hlavný aktívny metabolit beklometazón-dipropionátu.

Systémová absorpcia a metabolizmus beklometazón-dipropionátu boli rýchle a C_{max} dosiahli do 5 minút po dávke pre obe liekové formy, pričom vyššia bola u Fosteru Nexthaler inhalačný prášok (+ 68 %). AUC_t bola asi 3-krát vyššia u Fosteru Nexthaler inhalačný prášok v porovnaní s inhalačným roztokom.

C_{max} beklometazón-17-monopropionátu, hlavného aktívneho metabolitu, predstavuje približne 82 % z celkového množstva v krvi a dosiahla sa v priemere po 15 minútach u Fosteru Nexthaler inhalačný prášok a 30 minútach u inhalačného roztoku v tlakovej nádobe.

Plazmatické koncentrácie beklometazón-17-monopropionátu boli nižšie (C_{max} - 49 % a AUC_t -29 %) po inhalácii inhalačného prášku ako po inhalácii inhalačného roztoku v tlakovej nádobe.

Po inhalácii Fosteru Nexthaler maximálne koncentrácie (C_{max}) formoterolu sa dosiahli do 5 minút a boli vyššie (+ 47 %) pre inhalačný prášok, zatiaľ čo celková expozícia (AUC_t) bola porovnateľná pre obidve liečby.

V jednej štúdií sa sledovalo relatívne dodanie do pľúc s použitím blokovania absorpcie lieku z gastrointestinálneho traktu aktívnym uhlím a použitím schváleného „spaceru“ AeroChamberPlus k inhalácii pre referenčný liek (inhalačný roztok v tlakovom obale).

Za týchto podmienok mali Nexthaler a inhalačný roztok v tlakovom obale ekvivalentné AUC_t pre obidve liečivá beklometazón-17-monopropionát a formoterol (pomer inhalačný prášok/inhalačný roztok v tlakovom obale roztoku a 90 % intervalu spoľahlivosti bolo v rozsahu 80-125 %); avšak C_{max} beklometazón-17-monopropionátu bola nižšia (-38 %) po inhalácii z Nexthaleru.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické údaje pre jednotlivé zložky Fosteru Nexthaler získané v konvenčných farmakologických štúdiách bezpečnosti a toxicity po opakovanom podávaní, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Profil toxicity kombinácie odráža profil jednotlivých zložiek bez zvýšenia toxicity alebo neočakávaných nálezov.

Reprodukčné štúdie na potkanoch preukázali účinky závislé na veľkosti dávky. Prítomnosť vysokých dávok beklometazón-dipropionátu bola spojená so zníženou fertilitou u samíc, znížením počtu plodov a embryofetálnou toxicitou. Je známe, že vysoké dávky kortikosteroidov spôsobujú abnormality vo vývine plodu vrátane rázštepov podnebia a vnútromaternicového spomaleniu rastu. Je pravdepodobné, že tieto účinky pozorované pri kombinácii beklometazón-dipropionát/formoterolu spôsobil beklometazón-dipropionát. Tieto účinky sa zaznamenali iba pri veľkej systémovej expozícii účinného metabolitu beklometazón-17-monopropionátu (200-krát vyššou ako očakávané plazmatické hladiny u pacientov). Navyše, v štúdiách na zvieratách sa pozorovalo dlhšie trvanie gravidity alebo pôrodu, čo je zapríčinené známym tokolytickým účinkom β_2 -sympatomimetík. Tieto účinky sa zaznamenali, keď plazmatické hladiny formoterolu matiek boli nižšie ako sa očakávali u pacientov liečených Fosterom Nexthaler.

Štúdie genotoxicity uskutočnené s kombináciou beklometazón-dipropionát/formoterolu nenaznačujú žiadny mutagénny potenciál. Neuskutočnili sa žiadne štúdie na karcinogenicitu s uvedenou kombináciou. Jednako údaje o jednotlivých zložkách, získané na zvieratách nenaznačujú žiadne potenciálne riziko karcinogenicity u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy (ktorý obsahuje malé množstvo mliečnych bielkovín),
stearát horečnatý.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po prvom otvorení hliníkovej fólie liek spotrebujte do 6 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Inhalátor vyberte z hliníkovej fólie iba bezprostredne pred prvým použitím.

Pred prvým otvorením hliníkovej fólie:
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Po prvom otvorení hliníkovej fólie:

Uchovávajújte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každá škatuľka obsahuje 1, 2 alebo 3 inhalátory Nexthaler, ktorý každý obsahuje 1,50 g alebo 2,22 g inhalačného prášku na dodanie 120 alebo 180 inhalácií.

Každý inhalátor je uložený v zatavenej hliníkovej fólii vyrobenej z PET/AL/PE (polyetyléntereftalát/alumínium/polyetylén) alebo PA/Al/PE (polyamid/alumínium/polyetylén).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Foster Nexthaler je viacdávkový inhalátor. Inhalátor sa skladá z pevného plastového obalu s okienkom, v ktorom sa zobrazuje počet zostávajúcich dávok a neoddeliteľného krytu. Po otvorení krytu, ktorý ovplyvňuje mechanizmus počítania dávok, sa odhalí náustok, prostredníctvom ktorého sa liek inhaluje. Inhalátor a náustok sú vyrobené z akrylonitril-butadién-styrénu a kryt je vyrobený z polypropylénu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Gonzagagasse 16/16, Viedeň, Rakúsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

14/0506/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. novembra 2012

Dátum predĺženia registrácie: 18. októbra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2021