

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FOSTER NEXThaler 100 micrograme/6 micrograme pe inhalație pulbere de inhalat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză măsurată de 10 mg pulbere conține:

Dipropionat de beclometazonă anhidră 100 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 6 micrograme.

Acesta este echivalentul unei doze eliberate (doza care iese din piesa bucală) de dipropionat de beclometazonă anhidră de 81,9 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 5,0 micrograme.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare doză conține lactoză monohidrat 9,9 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere de inhalat.

Inhalatorul multidoză conține pulbere de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ASTM BRONȘIC

Foster NEXThaler este indicat în tratamentul de fond al astmului bronșic atunci când utilizarea unei combinații (glucocorticoid inhalator și agonist beta₂ adrenergic cu durată lungă de acțiune) este adecvată:

- pacienți care nu au răspuns corespunzător la tratamentul cu glucocorticoid inhalator și agonist beta₂ adrenergic cu durată scurtă de acțiune administrat la nevoie sau
- pacienți care au răspuns deja corespunzător la tratamentul cu glucocorticoid inhalator și agonist beta₂ adrenergic cu durată lungă de acțiune

Foster NEXThaler este indicat la adulți.

BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ (BPOC)

Tratamentul simptomatic al pacienților cu BPOC severă (VEMS < 50 % din valoarea normală prezisă) și antecedente de exacerbări repetate la pacienți care prezintă simptome semnificative în pofida terapiei cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune

4.2 Doze și mod de administrare

Foster NEXThaler se administrează pe cale inhalatorie.

ASTM BRONȘIC

Foster NEXThaler nu este recomandat pentru tratamentul inițial al astmului. Dozajul componentelor Foster NEXThaler este individual și trebuie reglat în funcție de severitatea afecțiunii. Acest lucru trebuie luat în considerare nu numai atunci când se inițiază tratamentul cu medicamente în combinație, dar și atunci când este ajustată doza. În cazul în care un pacient necesită o altă combinație a dozelor, diferită de cea disponibilă în inhalator, trebuie să se prescrie doze adecvate de beta₂-agoniști și/sau corticosteroizi în inhalatoare diferite.

Datorită distribuției particulelor extrafine, ajustarea dozei este necesară atunci când pacienții trec de la un medicament cu distribuție non-extrafină la Foster NEXThaler pulbere de inhalat.

Trebuie avut în vedere că doza zilnică totală recomandată de dipropionat de beclometazonă pentru Foster NEXThaler este mai mică decât doza din medicamentele care conțin dipropionat de belcometazonă non-extrafină, de aceea doza trebuie ajustată în funcție de nevoile individului ale pacientului atunci când pacienții trec de la un alt medicament la Foster NEXThaler. Pacienții care trec la Foster NEXThaler pulbere de inhalat de la Foster soluție de inhalat presurizată nu necesită ajustarea dozei.

Există două abordări terapeutice:

A. Terapie de întreținere: FOSTER NEXThaler se administrează periodic, ca tratament de întreținere, care se poate asocia, la nevoie cu un bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune.

B. Terapie de întreținere și de ameliorare a simptomelor: FOSTER NEXThaler se administrează periodic, ca tratament de întreținere, și, la nevoie, pentru controlul simptomatologiei.

A. Terapie de întreținere

Pacienții trebuie sfătuiți să aibă mereu la îndemână un bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune pentru a-l utiliza în situațiile de urgență.

Dozele recomandate pentru adulți cu vârsta de 18 ani și peste:

Una sau două inhalatii de două ori pe zi.

Doza maximă zilnică este de 4 inhalatii.

B. Terapie de întreținere și de ameliorare a simptomelor

Pacienții primesc o doză zilnică de întreținere de FOSTER NEXThaler și în plus, pot lua FOSTER NEXThaler la nevoie, în funcție de simptomatologie. Pacienții trebuie sfătuiți să aibă mereu la îndemână FOSTER NEXThaler pentru a-l utiliza în situațiile de urgență.

Terapie de întreținere și de ameliorare a simptomelor cu FOSTER NEXThaler trebuie luată în considerare, în special, în cazul pacienților cu:

- astm bronșic care nu poate fi controlat în mod adecvat și care necesită frecvent medicație de urgență;
- antecedente de exacerbări ale astmului bronșic și care au necesitat intervenție medicală.

Este necesară monitorizarea atentă a reacțiilor adverse dependente de doză la pacienții care utilizează un număr mare de doze inhalatorii, la nevoie.

Dozele recomandate pentru adulți cu vârsta de 18 ani și peste

Doza de întreținere recomandată este de o inhalatie de două ori pe zi, (administrată una dimineața și una seara).

Pacientul trebuie să își administreze o inhalatie suplimentar, la nevoie, în funcție de simptomatologie. Dacă simptomele persistă după câteva minute, trebuie administrat încă o inhalatie.

Doza maxima zilnică este de 8 inhalatii.

Pacienții care necesită utilizarea zilnică frecventă a inhalatorului pentru situații de urgență sunt sfătuiți să se adreseze neapărat medicului. Ei trebuie reevaluați și terapia lor de întreținere trebuie reconsiderată.

Dozele recomandate pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani:

Siguranța și eficacitatea pentru Foster NEXThaler la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite încă. Nu există experiență privind utilizarea Foster NEXThaler la copii cu vârsta sub 11 ani. Datele disponibile privind utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta între 12 și 17 ani sunt prezentate la pct. 4.8 și 5.1, dar nu se recomandă utilizarea la această grupă de vârstă.

Pacienții trebuie reevaluați periodic de medic, astfel încât doza de Foster NEXThaler să fie optimă și să fie modificată numai la recomandarea medicului. Doza trebuie stabilită treptat la cea mai mică doză care asigură menținerea controlului efectiv al simptomelor. Atunci când controlul simptomelor este menținut cu ajutorul celei mai mici doze recomandate, următorul pas poate include un test de administrare doar a unui corticosteroid cu administrare inhalatorie.

Pacienții trebuie sfătuiți să utilizeze Foster NEXThaler zilnic chiar și atunci când sunt asimptomatici.

BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ (BPOC)

Dozele recomandate pentru adulți cu vârsta de 18 ani și peste

Două inhalatii de două ori pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Nu există date privind utilizarea Foster NEXThaler la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Nexthaler este un inhalator cu activare sincronizată cu inspirul pacientului. S-a demonstrat că pacienții cu astm moderat și sever au un flux inspirator adecvat pentru a declanșa eliberarea dozei din Nexthaler (vezi pct. 5.1.). Eliberarea Foster NEXThaler prin inhalatorul Nexthaler este independentă de flux în intervalul de flux inspirator pe care această populație îl poate obține prin inhalator.

Utilizarea corectă a inhalatorului Nexthaler este esențială pentru succesul tratamentului. Pacientul trebuie sfătuit să citească cu atenție Prospectul pentru pacient și să urmeze instrucțiunile prezentate în acesta. Pentru medicii prescriptori aceste instrucțiuni sunt prezentate mai jos.

Numărul dozelor este afișat în fereastra inhalatorului nu scade dacă pacientul închide capacul fără să fi inhalat prin inhalator.

Pacientul trebuie sfătuit să deschidă capacul inhalatorului doar când este necesar. În cazul în care pacientul a deschis capacul inhalatorului, dar nu a inhalat și capacul este închis, doza este mutată la loc în rezervorul de pudră; următoarea doză poate fi inhalată în siguranță.

Pacienții trebuie să își clătească gura sau să facă gargară cu apă sau să se spele pe dinți după inhalare (vezi pct. 4.4.)

INSTRUCȚIUNI DE FOLOSIRE A INHALATORULUI

FOSTER NEXThaler 100 micrograme/6 micrograme pe inhalație pulbere de inhalat este disponibilă în două dimensiuni de inhalator:

- un inhalator care asigură 120 de inhalații
- un inhalator care asigură 180 de inhalații

A. Conținutul ambalajului

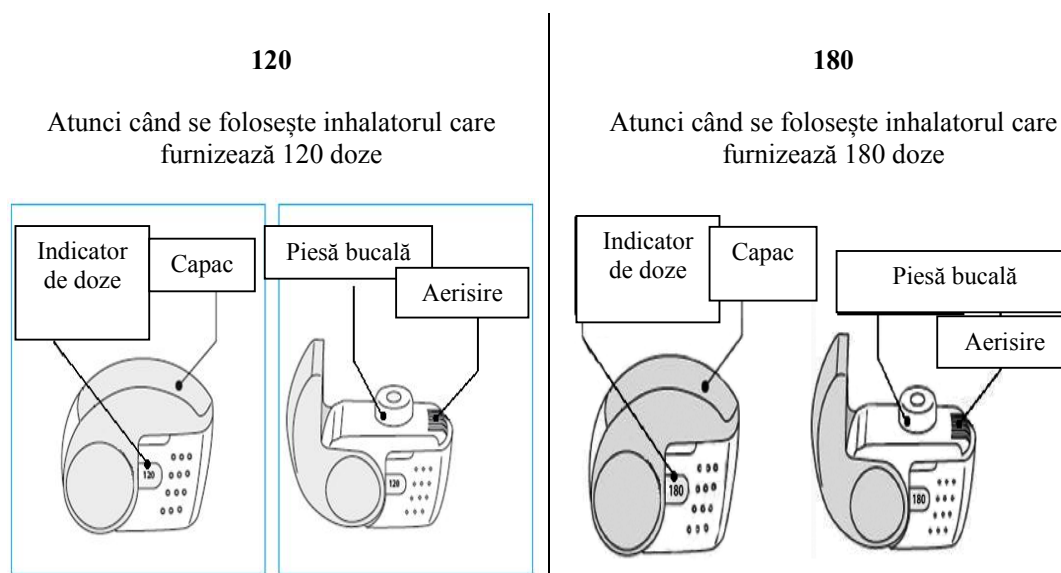
Pentru informații despre conținutul pachetului, a se vedea pct. 6.5.

Dacă conținutul ambalajului nu este același cu cel descris la pct. 6.5, returnați inhalatorul persoanei care vi l-a furnizat și luați unul nou.

B. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Nu scoateți inhalatorul din săculeț dacă nu aveți de gând să îl utilizați imediat.
- Folosiți întotdeauna inhalatorul așa cum este indicat.
- Țineți capacul închis până când trebuie să luați o doză din inhalator.
- Atunci când nu folosiți inhalatorul păstrați-l într-un loc curat și uscat.
- Nu încercați să desfaceți în bucăți inhalatorul dumneavoastră Nexthaler indiferent de motivele pe care le aveți.

C. Caracteristici cheie ale inhalatorului Nexthaler



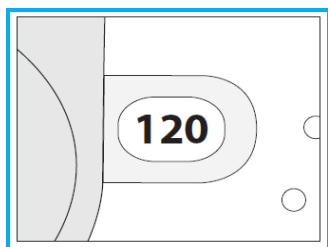
Pentru a lua o doză din inhalatorul Nexthaler sunt necesari trei pași simpli: deschideți, inhalați, închideți.

D. Înainte de a folosi un inhalator Nexthaler nou

- 1. Deschideți săculețul și scoateți inhalatorul**
 - Nu folosiți inhalatorul dacă săculețul nu este sigilat sau este rupt – returnați inhalatorul persoanei care vi l-a furnizat și obțineți un altul nou.
 - Utilizați eticheta de pe ambalaj pentru a nota data când deschideți săculețul.
- 2. Verificați inhalatorul**
 - Dacă inhalatorul pare spart sau stricat – returnați inhalatorul persoanei care vi l-a furnizat pentru a obține unul nou
- 3. Verificați fereastra indicatorului de doze. Dacă inhalatorul este nou vezi vedea numărul „120” sau „180” în fereastra de contorizare a dozelor**
 - Nu folosiți un inhalator nou dacă numărul afișat este mai mic de „120” sau „180”- returnați inhalatorul persoanei care vi l-a furnizat pentru a obține unul nou

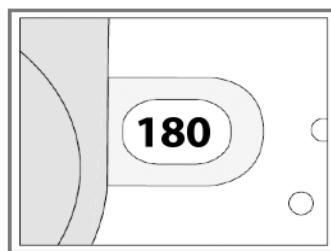
120

Atunci când se folosește inhalatorul care furnizează 120 doze



180

Atunci când se folosește inhalatorul care furnizează 180 doze



E. Cum să utilizați inhalatorul Nexthaler

-Dacă nu sunteți sigur că primiți corect doza, adresați-vă farmacistului sau medicului dumneavoastră.

-Dacă nu sunteți sigur că contorul de doze a scăzut cu unu după inhalare, așteptați până la următoarea doză programată și luați-o așa cum procedați în mod obișnuit. Nu luați o doză suplimentară.

E.1. Deschiderea

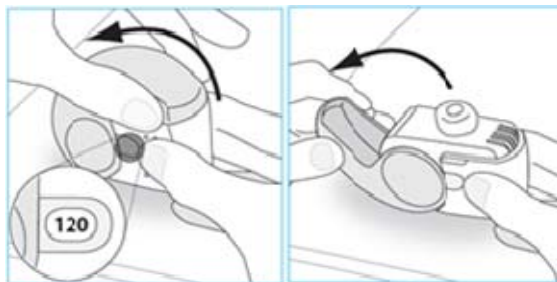
1. **Țineți inhalatorul ferm în poziție verticală**

2. **Verificați numărul de doze rămase: orice număr între „1” și „120 sau 180” arată că au mai rămas doze.**

-Dacă Fereastra Contorizării Dozei arată „0”, nu mai există doze - aruncați inhalatorul și obțineți unul nou.

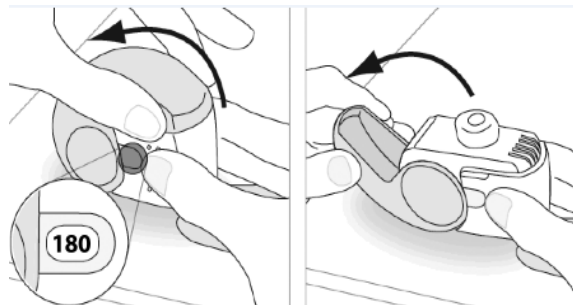
120

Atunci când se folosește inhalatorul care furnizează 120 doze



180

Atunci când se folosește inhalatorul care furnizează 180 doze



3. **Deschideți capacul complet**

4. **Înainte de a inhala, expirați doar atât cât este confortabil.**

-Nu expirați prin inhalator.

E.2. Inhalarea

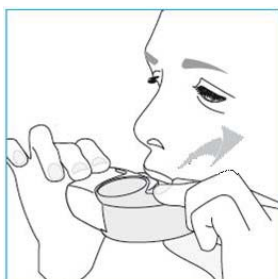
De câte ori este posibil stați jos sau în picioare într-o poziție verticală atunci când inhalați.

1. Ridicați-vă inhalatorul, aduceți-l la gură și așezați-vă buzele în jurul dispozitivului bucal

- Nu acoperiți zona de aerisire atunci când susțineți inhalatorul
- Nu inhalați prin zona de aerisire

2. Inspirați rapid și adânc prin gură

- Puteți să simțiți un gust atunci când luați doza
- Puteți să auziți sau să simțiți un pocnet atunci când luați doza
- Nu inhalați prin nas
- Nu scoateți inhalatorul din gură în timpul inhalării



3. Scoateți inhalatorul din gură

4. Țineți-vă respirația 5 sau 10 secunde sau atât timp cât puteți face aceasta într-un mod confortabil.

5. Expirați încet

- Nu expirați prin inhalator

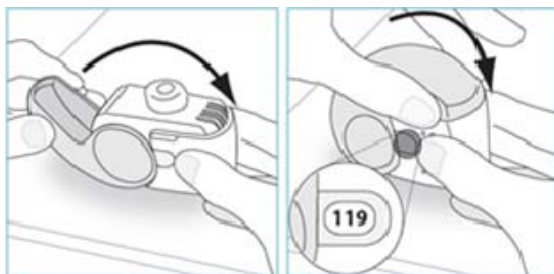
E.3. Închiderea

1. Așezați inhalatorul înapoi în poziție verticală și închideți complet capacul.

2. Verificați dacă indicatorul de doze a scăzut cu o doză.

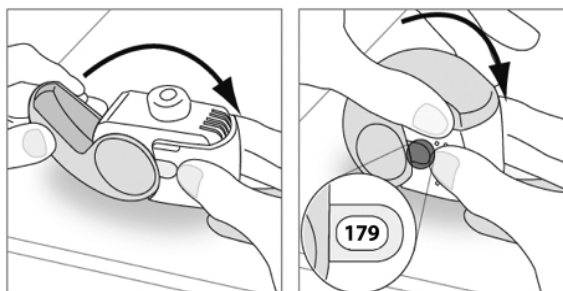
120

Atunci când se folosește inhalatorul care furnizează 120 doze



180

Atunci când se folosește inhalatorul care furnizează 180 doze



3. Dacă aveți nevoie să luați o altă doză, repetați pașii de la E.1 la E.3

F. Curățarea

- În mod normal nu este necesar să curățați inhalatorul
- Dacă este necesar puteți să curățați inhalatorul cu o bucată de pânză uscată după utilizare.
- Nu curățați inhalatorul cu apă sau alte lichide. Păstrați-l uscat.

G. Păstarea și eliminarea

Pentru informații despre condițiile de depozitare și instrucțiuni de eliminare, a se vedea pct. 6.4 și 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate cunoscută la dipropionat de beclometazonă, fumarat de formoterol dihidrat sau la oricare dintre excipienți de la pct 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă ca dozele să fie scăzute progresiv în cazul întreruperii tratamentului; acesta nu trebuie oprit brusc.

Tratamentul astmului trebuie să facut în etape și răspunsul pacientului trebuie monitorizat clinic și prin teste pulmonare.

În cazul în care pacienții consideră că tratamentul nu este eficace, se recomandă solicitarea de asistență medicală. Necesitatea utilizării unor doze mai mari de bronhodilatatoare pentru situații “de urgență” indică agravarea bolii de bază și impune reevaluarea tratamentului astmului bronșic. Deteriorarea bruscă și progresivă a controlului astmului poate pune viața pacientului în pericol, iar acesta trebuie supus unei evaluări medicale urgente. Trebuie avută în vedere necesitatea suplimentării tratamentului cu corticosteroizi, pe cale inhalatorie sau orală sau inițierea tratamentului antibiotic în cazul în care se suspicionează o infecție.

Pacienții nu trebuie să înceapă tratamentul cu Foster NEXThaler în timpul unei perioade de exacerbare a bolii sau dacă suferă de astm bronșic în stare de agravare sau deteriorare acută. Reacțiile adverse grave datorate astmului bronșic și exacerbările acestuia pot să apară în timpul tratamentului cu Foster NEXThaler. Pacienții trebuie informați să continue tratamentul, dar să solicite asistență medicală în cazul în care simptomele rămân necontrolate sau se agravează după inițierea tratamentului cu Foster NEXThaler.

Similar altor medicamente administrate pe cale inhalatorie, imediat după administrare poate să apară bronhospasm paradoxal cu accentuarea wheezingului și scurtarea respirației. Aceste simptome trebuie tratate imediat cu un bronhodilatator cu acțiune rapidă. Foster NEXThaler trebuie întrerupt imediat, pacientul trebuie evaluat de medic și dacă este necesar se instituie un tratament alternativ.

Foster NEXThaler nu trebuie utilizat ca tratament de primă intenție pentru astm bronșic.

Pentru tratamentul crizelor de astm bronșic pacienții trebuie instruiți să aibă mereu la îndemână bronhodilatatoarele cu durată scurtă de acțiune, fie FOSTER NEXThaler (pentru pacienții care utilizează FOSTER NEXThaler ca terapie de întreținere și de ameliorare) sau un alt bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune (pentru pacienții care utilizează FOSTER NEXThaler doar ca terapie de întreținere).

Pacienții trebuie sfătuiți să utilizeze Foster zilnic conform recomandărilor, chiar și atunci când sunt asimptomatici. Terapia de ameliorare cu FOSTER NEXThaler trebuie inițiată ca răspuns la simptomatologia astmului bronșic, dar nu în scopul utilizării profilactice, de exemplu înainte de un efort fizic. Pentru aceasta se recomandă utilizarea separată a unui bronhodilatator cu acțiune rapidă.

După obținerea controlului simptomelor de astm bronșic, trebuie să se ia în considerare reducerea treptată a dozei de Foster NEXThaler. Evaluarea periodică a pacienților pe parcursul scăderii treptate a dozei este importantă. Trebuie să se utilizeze doza minimă eficace de Foster NEXThaler (vezi pct 4.2).

Pneumonia la pacienții cu BPOC

O creștere a incidenței pneumoniei, inclusiv a pneumoniei care necesită spitalizare, a fost observată la pacienții cu BPOC care primesc corticosteroizi inhalatori. Există unele dovezi ale unui risc crescut de pneumonie cu creșterea dozei de steroid, dar acest lucru nu a fost demonstrat în mod concludent în toate studiile.

Nu există dovezi clinice concludente pentru diferențele intra-clasă în amploarea riscului de pneumonie în cazul produselor cu corticosteroizi inhalatorii.

Medicii trebuie să rămână vigilenți pentru posibila dezvoltare a pneumoniei la pacienții cu BPOC deoarece caracteristicile clinice ale acestor infecții se suprapun cu simptomele exacerbărilor BPOC. Factorii de risc pentru pneumonie la pacienții cu BPOC includ fumatul curent, vârsta înaintată, indicele de masă corporală scăzută (IMC) și BPOC severă.

Efectele sistemice ale corticosteroizilor inhalatori pot să apară, în special, când se utilizează doze mari pentru perioade lungi de timp. Aceste efecte sunt mai puțin probabil să apară decât în cazul administrării corticosteroizilor orali. Posibilele efecte sistemice includ: sindrom Cushing, trăsături de tip Cushing, supresie suprarenaliană, scăderea densității minerale osoase, încetinirea creșterii la copii și adolescenți, cataractă și glaucom și mai rar, o serie de efecte psihologice sau comportamentale incluzând hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (mai ales la copii). De aceea, este important ca pacientul să fie examinat periodic, iar doza de corticosteroid inhalator să fie scăzută până la doza minimă care permite controlul eficace al simptomelor.

Tratamentul prelungit cu doze mari de corticosteroizi administrați inhalator poate determina supresie suprarenaliană și insuficiență suprarenaliană acută. Pacienții cu vârsta sub 16 ani care utilizează/inhalează doze de dipropionat de beclometazonă mai mari decât cele recomandate pot fi mai expuși la acest risc. Situațiile care pot declanșa insuficiența suprarenaliană acută sunt traumatismele, intervențiile chirurgicale, infecțiile sau orice reducere rapidă a dozelor. Simptomele prezentate sunt în mod caracteristic nespecifice și pot include anorexie, durere abdominală, scădere ponderală, oboseală, cefalee, greață, vărsături, hipotensiune arterială, nivel scăzut de conștiență, hipoglicemie și crize convulsive. Trebuie luată în considerare administrarea suplimentară a unui corticosteroid sistemic în timpul perioadelor de stres sau intervenții chirurgicale programate.

Pacienții transferați de la terapia orală la cea inhalatorie cu corticosteroizi pot prezenta în continuare, pentru o perioadă considerabilă de timp, risc de afectare a rezervei suprarenale. Pacienții care au necesitat tratament cu doze mari de corticosteroizi inhalatori pentru situații „de urgență”, pot prezenta, de asemenea, acest risc. Această posibilitate de afectare reziduală trebuie avută întotdeauna în vedere în situații de urgență sau programate pentru care se anticipează că presupun stres și trebuie luat în considerare tratamentul corespunzător cu corticosteroizi. Gradul insuficienței suprarenaliene poate necesita sfatul unui specialist înaintea procedurilor programate.

Foster NEXThaler trebuie administrat cu precauție la pacienții cu tuberculoză pulmonară activă sau asimptomatică, infecții fungice sau virale ale căilor respiratorii.

Foster NEXThaler trebuie utilizat cu prudență (care poate include și monitorizare) la pacienții cu aritmii cardiace, în special bloc atrioventricular de gradul trei și tahiaritmie, stenoză aortică subvalvulară idiopatică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, boală cardiacă ischemică severă, insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială sau anevrism.

De asemenea, este necesară precauție la pacienții care prezintă prelungirea intervalului QT sau la care se suspicionează prelungirea intervalului QT congenitală sau iatrogenă ($QTc > 0,44$ secunde). Formoterolul poate induce prelungirea intervalului QT.

De asemenea, este necesară precauție la administrarea Foster NEXThaler la pacienții cu tireotxicoză, diabet zaharat, feocromocitom și hipokaliemie netratată.

Tratamentul cu beta₂-agoniști poate determina hipokaliemie posibil cu evoluție gravă. Se recomandă precauții speciale în caz de astm bronșic sever, deoarece acest efect poate fi potențat de hipoxie. Hipokaliemia poate fi potențată și de tratamentul concomitent cu alte medicamente care pot induce hipokaliemie, precum derivați xantini, corticosteroizi și diuretice (vezi pct. 4.5). De asemenea, se recomandă precauție în caz de astm bronșic instabil, când pot fi utilizate mai multe bronhodilatatoare pentru situații „de urgență”. În astfel de situații se recomandă monitorizarea valorilor serice de potasiu.

Inhalarea formoterolului poate determina creșterea glicemiei. Prin urmare, glicemia trebuie atent monitorizată la pacienții cu diabet zaharat.

În cazul în care este planificată anestezia cu derivați halogenați, Foster NEXThaler nu trebuie administrat cu cel puțin 12 ore înainte de anestezie, deoarece există riscul apariției unor aritmii cardiace.

Pacienții trebuie sfătuiți să-și clătească gura sau să facă gargară cu apă sau să se spele pe dinți după inhalarea dozei pentru a reduce la minim riscul de candidoză orofaringiană sau disfonie.

Acest medicament conține lactoză. Lactoza conține cantități mici de proteine din lapte care pot determina reacții alergice. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență totală de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Tulburări vizuale

Tulburări vizuale pot fi raportate la utilizarea sistemică și topică a corticosteroidelor. Dacă pacientul prezintă simptome cum ar fi vederea încețoșată sau alte tulburări vizuale, pacientul ar trebui să fie luat în considerare pentru trimiterea la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare cum ar fi chorioretinopatia seroasă centrală (CSCR) raportate după administrarea de corticosteroizi sistemici și topici.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Dipropionatul de beclometazonă este metabolizat foarte rapid prin intermediul esterazei fără implicarea sistemului enzimatic al citocromului P450.

Interacțiuni farmacodinamice

La pacienții cu astm bronșic trebuie evitate beta-blocantele (inclusiv picăturile oftalmice). Dacă administrarea beta-blocanților este necesară, efectul formoterolului va fi redus sau anulat. Pe de altă parte, administrarea concomitentă de medicamente beta-adrenergice pot avea efecte aditive și, prin urmare, este necesară prudență atunci când teofilina sau alte beta-adrenergice sunt prescrise concomitent cu formoterolul.

Tratamentul concomitent cu chinidină, disopiramidă, procainamidă, fenotiazine, antihistaminice, inhibitori ai monoaminooxidazei și antidepressiv triciclice poate prelungi intervalul QTc și crește riscul de aritmii ventriculare.

În plus, L-dopa, L-tiroxina, oxitocina și alcoolul etilic pot afecta toleranța cardiacă la beta₂-simpatomimetice.

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai monoaminooxidazei, inclusiv medicamente cu proprietăți asemănătoare cum ar fi furazolidona și procarbazona, poate precipita reacțiile hipertensive.

Pacienții la care se administrează anestezice de tip derivați halogenați prezintă un risc crescut de aritmii.

Tratamentul concomitent cu derivați xantini, steroizi sau diuretice poate potența posibilul efect hipokaliemic al beta₂-agoniștilor (vezi pct.4.4). Hipokalemia poate accentua predispoziția la aritmii cardiace a pacienților tratați cu glicozide digitale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Nu există date privind utilizarea la om. În studiile la animale, prezența dipropionatului de beclometazonă în doze mari a fost asociată cu reducerea fertilității la femele și embriotoxicitate (vezi pct 5.3).

Sarcină

Nu există date clinice relevante privind utilizarea Foster NEXThaler la gravide. Studiile la animale cu dipropionat de beclometazonă și formoterol în combinație au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere și asupra fetoșilor în urma expunerii sistemice crescute (vezi pct 5.3). Dozele mari de corticosteroizi administrate animalelor însărcinate sunt cunoscute pentru a provoca anomalii ale

dezvoltării fetale, incluzând fisurile palatului și retardul de creștere intrauterin. Din cauza acțiunilor tocolitice ale agenților beta2-simpatomimetici, trebuie să se acorde o atenție specială până la naștere. Nu se recomandă utilizarea formoterolului în timpul sarcinii și în special în ultima parte a sarcinii sau în timpul nașterii cu excepția cazului în care nu există nicio altă alternativă (mai sigură). Foster NEXThaler trebuie utilizat în sarcină numai dacă beneficiul potențial depășește riscurile posibile.

Alăptarea

Nu există date clinice relevante privind utilizarea Foster NEXThaler în timpul alăptării la om.

Deși nu sunt disponibile date din studii la animale, se poate presupune că dipropionatul de beclometazonă se excretă în lapte, similar altor corticosteroizi.

Deși nu se cunoaște dacă formoterolul se elimină în lapte la om, acesta a fost detectat în laptele mamiferelor.

Administrarea Foster NEXThaler la femeile care alăptează trebuie luată în considerare numai în cazul în care beneficiile anticipate depășesc riscurile potențiale. Este necesară o decizie în privința întreruperii alăptării sau întreruperii terapiei cu Foster NEXThaler, luând în calcul beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul terapiei pentru femeie.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Este puțin probabil ca Foster NEXThaler să aibă vreun efect asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cea mai frecventă reacție adversă este tremorul. Într-un studiu clinic pe durata a 12 săptămâni cu Foster NEXThaler, tremor s-a înregistrat la dozele cele mai mari (2 inhalatii de două ori pe zi), a fost mai frecvent la începutul tratamentului și moderat în intensitate. Nu a fost retras niciun pacient din studiu datorită tremorului.

Experiența din studii clinice la pacienți cu astm

Siguranța Foster NEXThaler a fost evaluată în studii clinice activ și pasiv controlate în care 719 pacienți cu vârsta de 12 ani sau mai mult, cu astm de diverse severități au fost expuși medicamentului. Incidența reacțiilor adverse din tabelul de mai jos se referă la pacienții astmatici cu vârsta de 12 ani sau mai mult și se bazează pe datele de siguranță din două studii pivot în care Foster NEXThaler a fost administrat la dozele recomandate în acest RCP pentru o perioadă de 8-12 săptămâni. Nu au fost observate tulburări psihice în studiile clinice cu Foster NEXThaler, dar au fost incluse în tabelul de mai jos ca un efect potențial de clasă al corticosteroizilor.

Reacțiile adverse care au fost asociate cu administrarea de dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol în combinația fixă Foster NEXThaler sunt enumerate mai jos, pe aparate, sisteme și organe.

Frecvențele reacțiilor adverse sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($\leq 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Infecții și infestări	Faringită	Mai puțin frecvente
	Candidoză orală	Mai puțin frecvente
	Pneumonia (in COPD patients)	Common
Tulburări metabolice	Hipertrigliceridemie	Mai puțin frecvente

și de nutriție		
Tulburări psihice	Hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie, agresivitate, modificări de comportament (mai ales la copii)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Tremor	Frecvente
	Cefalee	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Vedere încețoșată	Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	Tahicardie	Mai puțin frecvente
	Bradycardie sinusală	Mai puțin frecvente
	Angină pectorală	Mai puțin frecvente
	Ischemie miocardică	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Iritație faringiană, crize de astm bronșic	Mai puțin frecvente
	Dispnee	Mai puțin frecvente
	Durere orofaringiană	Mai puțin frecvente
	Tuse	Mai puțin frecvente
	Disfonie	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală	Mai puțin frecvente
	Iritabilitate	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Prelungirea intervalului QT	Mai puțin frecvente
	Scăderea valorii cortizolului liber în urină	Mai puțin frecvente
	Scăderea cortizolului în sânge	Mai puțin frecvente
	Creșterea nivelului potasiului în sânge	Mai puțin frecvente
	Creșterea nivelului glucozei în sânge	Mai puțin frecvente
	Progresia lentă undei r pe electrocardiogramă	Mai puțin frecvente

Printre reacțiile adverse observate, cele asociate în mod caracteristic utilizării formoterolului sunt: tahicardie, cefalee, tremor, bradicardie sinusală, angina pectoris, ischemie miocardială, prelungirea intervalului QT.

Reacțiile adverse asociate în mod caracteristic administrării de dipropionat de beclometazonă sunt: nazofaringita, candidoză bucală, disfonie, iritația gâtului, iritabilitate, scăderea cortizolului liber în urină, scăderea cortizolului în sânge, creșterea glucozei în sânge.

Reacții adverse care nu au fost observate în studiile clinice cu Foster NEXThaler, dar asociate în mod caracteristic administrării de dipropionat de beclometazonă sunt alte infecții fungice ale cavității bucale. Au fost raportate ocazional tulburări de gust în timpul terapiei cu corticosteroizi inhalatori.

Vezi pct 4.4 pentru măsuri de a reduce apariția infecțiilor orale fungice, candidoză bucală și disfonie.

Efectele sistemice ale corticosteroizilor administrați inhalator (de exemplu dipropionat de beclometazonă) pot să apară, în special, în cazul administrării unor doze mari prescrise pentru perioade lungi de timp; acestea pot include supresia glandelor suprarenale, scăderea densității minerale osoase, încetinirea creșterii la copii și adolescenți, cataractă și glaucom (vezi, de asemenea, pct 4.4).

Reacții adverse care nu au fost observate în studiile clinice cu Foster NEXThaler, la doze terapeutice, dar asociate în mod caracteristic administrării de formoterol sunt palpitații, fibrilație atrială, extrasistole ventriculare, tahiaritmie, hipokalemie potențial gravă și creșterea sau scăderea tensiunii arteriale. Au fost raportate ocazional în timpul administrării de formoterol insomnie, amețală, neliniște și anxietate. Formoterol poate provoca crampe musculare, mialgie.

Reacțiile de hipersensibilitate includ erupții cutanate tranzitorii, urticarie, prurit, eritem, dar poate să apară și edem la nivelul ochilor, feței, buzelor și gâtului (angioedem).

Similar celorlalte terapii administrate inhalator poate să apară bronhospasm paradoxal cu wheezing, tuse și scurtarea respirației imediat după creșterea dozei (vezi de asemenea pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Nu există informații legate de siguranța administrării Foster NEXThaler la copii cu vârsta până la 11 ani și informații limitate la adolescenți cu vârsta între 12-17 ani. Într-un studiu clinic randomizat de 12 săptămâni la adulți și adolescenți, 162 adolescenți cu vârsta între 12 și 17 ani cu astm moderat către sever au primit Foster NEXThaler sau doza corespunzătoare de soluție de inhalat, 1 sau 2 inhalatii de două ori pe zi; frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse nu au fost diferite la adolescenți comparativ cu adulții.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Doza maximă recomandată de Foster NEXthaler într-o singură administrare este de 2 inhalatii.
Doze cumulate de Foster NEXThaler administrate inhalator de până la 4 inhalatii (total dipropionat de beclometazonă 400 micrograme, formoterol 24 micrograme) au fost studiate la pacienții astmatici. Tratamentele cumulative nu au determinat modificări ale semnelor vitale și nici nu s-au observat reacții adverse severe sau grave. (vezi pct 4.8).

Doze cumulate de soluție de inhalat presurizată administrate inhalator de până la 12 pulverizări (total dipropionat de beclometazonă 1200 micrograme, formoterol 72 micrograme) au fost studiate la pacienții astmatici. Tratamentele cumulative nu au determinat modificări ale semnelor vitale și nici nu s-au observat evenimente adverse severe sau grave.

Doze excesive de formoterol pot determina efecte caracteristice agoniștilor beta₂ - adrenergici: greață, vomă, cefalee, tremor, somnolență, palpitații, tahicardie, aritmii ventriculare, prelungirea intervalului QTc, acidoză metabolică, hipokaliemie, hiperglicemie.

În caz de supradozaj cu formoterol, se recomandă tratament suportiv și simptomatic. Cazurile grave trebuie spitalizate. Utilizarea blocantelor beta-adrenergice cardioselective poate fi luată în considerare, dar numai cu maximă prudență deoarece utilizarea blocantelor beta-adrenergice poate determina bronhospasm. Valorile kaliemiei trebuie monitorizate.

Inhalarea acută în exces față de dozele recomandate de dipropionat de beclometazonă poate determina supresia funcției suprarenaliene. În acest caz nu sunt necesare măsuri de urgență, deoarece funcția corticosuprarenală se reface în câteva zile, conform determinărilor cortizolului plasmatic. La acești pacienți tratamentul trebuie continuat utilizând o doză suficientă pentru a controla astmul bronșic.

Supradozajul cronic cu dipropionat de beclometazonă administrat inhalator: risc de supresie a funcției suprarenale (vezi pct. 4.4.). Este posibil să fie necesară monitorizarea rezervei corticosuprarenalei. Tratamentul trebuie continuat utilizând o doză suficientă pentru a controla astmul bronșic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Adrenergice, inhalatorii: formoterol și alte medicamente pentru tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii, codul ATC: R03AK08.

Mecanisme de acțiune și efecte farmacodinamice

Foster NEXThaler conține dipropionat de beclometazonă și formoterol sub formă de pulbere de inhalatorie presurizată care furnizează un aerosol extrafin cu un diametrul masei mediane aerodinamice de 1,4 – 1,5 micrometri și co-depunerea ambelor componente. Particulele de aerosol Foster NEXThaler sunt în medie mult mai mici decât particulele din formele non-extrafine.

Într-un studiu radio-marcant al depunerii medicamentului la adulți astmatici s-a demonstrat că un procent ridicat din medicament (estimat 42% din doza nominală) este depozitat în plămâni, cu o depunere omogenă pe căile respiratorii. Aceste caracteristici susțin utilizarea unei doze scăzute de corticosteroizi cu efecte farmacodinamice locale mărite care au fost echivalente cu dozele corespunzătoare de soluție de inhalat presurizată. (vezi Experiența clinică)

Aceste două substanțe active din Foster NEXThaler au moduri de acțiune diferite. Similar celorlalte combinații de corticosteroizi inhalatori și beta₂-agoniști, efectele aditive se pot observa în reducerea episoadelor de exacerbare ale astmului bronșic.

Dipropionat de beclometazonă

Dipropionatul de beclometazonă administrat pe cale inhalatorie în dozele recomandate are acțiune glucocorticoidă antiinflamatorie la nivel pulmonar, determinând reducerea simptomelor și exacerbării astmului bronșic cu un număr mai mic de reacții adverse comparativ cu administrarea sistemică de corticosteroizi.

Formoterol

Formoterolul este un agonist beta₂-adrenergic selectiv care determină relaxarea musculaturii netede bronșice la pacienții cu obstrucție reversibilă a căilor respiratorii. Efectul bronhodilatator se instalează rapid, în decurs de 1-3 minute de la inhalare și are o durată de acțiune de 12 ore după o doză unică.

Experiență clinică

Eficacitatea celor două componente din Foster NEXThaler pulbere de inhalat a fost studiată în trei studii clinice separate în comparație cu soluția de inhalat presurizată 100 micrograme/6 micrograme la pacienți cu astm persistent moderat până la sever. Eficacitatea globală a celor două tipuri de

medicamente inhalatorii se așteaptă să fie echivalentă din punct de vedere clinic la dozele atât de 1 doză, cât și la 2 doze de două ori pe zi.

Într-unul din studii obiectivul primar a fost evaluarea eficacității componente corticosteroide inhalate măsurată din punct de vedere al bronhdilatării (doză de probă VEMS (FEV1)). O îmbunătățire clinic semnificativă la doza de probă VEMS (FEV1) a fost observată la 696 pacienți cu astm simptomatic moderat până la sever la sfârșitul unui tratament de 3 luni în comparație cu valorile de bază, cu doze de 1 inhalție de două ori pe zi sau 2 inhalții de două ori pe zi din ambele forme. O creștere medie de cel puțin 250 ml a fost observată. Nu s-a observat o diferență clinică relevantă la doza de probă VEMS (FEV1) între Foster NEXThaler pulbere de inhalat și soluția de inhalat presurizată pentru aceeași doză. O doză-răspuns semnificativă a fost observat la PEF (debit expirator de vârf) matinal. Semnificația statistică la răspunsul la doză de probă VEMS nu a fost atinsă. Măsurarea controlului astmului prin scorul simptomelor astmului dimineața și seara și procentul zilelor fără simptome s-a îmbunătățit semnificativ la sfârșitul tratamentului, în special pentru cele două doze mari din ambele forme.

În al doilea studiu obiectivul principal a fost evaluarea eficacității componente agonist beta-2 adrenergice cu durată lungă de acțiune din Foster NEXThaler. În acest studiu, bronhodilatarea după prima administrare și la 12 ore după administrarea unei singure doze a fost măsurată prin evaluări spirometrice a VEMS (VEMS ASC peste 80% din durata de acțiune a formoterolului). În comparație cu placebo, Foster NEXThaler, o inhalție și patru inhalții din ambele substanțe active au îmbunătățit semnificativ VEMS ASC₀₋₁₂. Ambele doze de Foster NEXThaler pulbere de inhalat nu au fost inferioare dozelor corespunzătoare de soluție de inhalat presurizată. O doză-răspuns semnificativă statistic a fost observată în cazul ambelor forme farmaceutice între doza scăzută și doza crescută.

În al treilea studiu, după 4 săptămâni de tratament cu soluție de inhalat presurizată dipropionat de beclometazonă/formoterol combinație în doză fixă, în doză de o inhalție de două ori pe zi, 755 de pacienți astmatici controlați au fost randomizați 8 săptămâni de tratament cu același inhalator, cu Foster NEXThaler pulbere de inhalat sau cu dipropionat de beclometazonă 100 micrograme pe doză pulbere de inhalat, toate administrate într-o inhalție de două ori pe zi. Obiectivul principal a fost modificarea pe parcursul perioadei de tratament a debitului expirator de vârf mediu matinal. După 8 săptămâni de tratament nu s-a observat nicio diferență între obiectivul primar al tratamentului cu combinație, amândouă fiind semnificativ mai eficiente decât monoterapia cu dipropionat de beclometazonă. Nu s-au observat diferențe între cele două inhalatorii în combinație, la măsurarea simptomelor cum sunt scorul chestionarului pentru control al astmului și numărul de zile fără simptome.

Într-un studiu deschis efectuat cu placebo s-a verificat dacă debitul inspirator care poate fi generat prin inhalatorul Nexthaler nu este influențat de vârsta pacientului, afecțiunea sau severitatea afecțiunii și dacă astfel livrarea substanței active din dispozitiv are loc pentru toți pacienții. Obiectivul principal final a fost procentul de pacienți din fiecare grup de vârstă și afecțiune care poate activa inhalatorul. În studiu au participat 89 de pacienți, în grupa de vârstă 5 – 84 ani, incluzând pacienți cu astm moderat până la sever (VEMS > 60% și respectiv ≤ 60% prognozat) și pacienți cu BPOC moderat până la sever (VEMS > 560% și respectiv ≤ 50% prognozat). Toți pacienții, indiferent de vârstă sau severitatea afecțiunii, au fost capabili să genereze un debit respirator suficient să activeze dispozitivul Nexthaler.

Intr-un studiu deschis cu placebo s-a demonstrat, prin evaluarea profilului de inspir prin Foster NEXThaler că pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă moderată spre severă, indiferent de limitarea funcțională, au fost capabili să activeze și să folosească dispozitivul.

Copii și adolescenți

Agentia Europeană a Medicamentului a amânat obligativitatea de a depune rezultatele studiilor cu Foster NEXThaler la copii cu vârsta de 5-11 ani și adolescenți cu vârsta de 12-17 ani cu astm.

La momentul redactării, nu exista experiență clinică cu Foster NEXThaler la copii cu vârsta de 5-11 ani și informații limitate la adolescenți cu vârsta de 12-17 ani.

Într-un studiu clinic randomizat pe o perioadă de 3 luni, 162 de adolescenți cu vârsta între 12-17 ani cu diagnostic de astm moderat spre sever au fost tratați fie cu Foster NEXThaler sau cu soluția de inhalat presurizată, în doză de 1 sau 2 inhalatii de două ori pe zi. Modificarea dozei de probă VEMS la sfârșitul tratamentului a fost mai bună la adolescenți decât la adulți.

Vezi, de asemenea, pct. 4.2 și 4.8 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Dipropionat de beclometazonă

Dipropionatul de beclometazonă este un promedicament cu afinitate mică de legare de receptorii glucocorticoizilor, care este hidrolizat prin intermediul esterazelor la un metabolit activ beclometazonă-17-monopropionat, care are o activitate antiinflamatorie locală mai puternică comparativ cu promedicamentul dipropionat de beclometazonă.

Absorbție, distribuție și metabolizare

Dipropionatul de beclometazonă inhalat este rapid absorbit prin plămâni; dar înainte de absorbție are loc o transformare masivă în metabolitul său activ beclometazonă-17-monopropionat prin intermediul esterazelor prezente în majoritatea țesuturilor. Biodisponibilitatea sistemică a metabolitului activ provine din plămâni (36%) și din absorbția gastro-intestinală a dozei înghițite. Cu toate acestea, biodisponibilitatea beclometazonei administrate pe cale orală este neglijabilă, conversia presistemică la beclometazonă-17-monopropionat determinând absorbția a 41% din doză sub formă de metabolit activ.

Există o creștere aproximativ liniară a expunerii sistemice odată cu creșterea dozei inhalate.

Biodisponibilitatea absolută după inhalare este de aproximativ 2% și 62% din doza nominală de dipropionat de beclometazonă nemodificat și, respectiv beclometazonă-17-monopropionat.

După administrarea intravenoasă, distribuția dipropionatului de beclometazonă și a metabolitului său activ este caracterizată printr-un clearance plasmatic ridicat (150 și, respectiv 120 l/oră), cu un volum mic de distribuție la starea de echilibru pentru dipropionatul de beclometazonă (20 l) și o distribuție mai mare la nivelul țesuturilor pentru metabolitul său activ (424 l). Dispoziția metabolică principală a dipropionatului de beclometazonă (82%) rezultă din metabolitul lui activ beclometazonă-17-monopropionat.

Legarea de proteinele plasmatică este moderat crescută (87%).

Eliminare

Excreția prin materiile fecale este principala cale de eliminare a dipropionatului de beclometazonă, în principal sub formă de metaboliți polari. Excreția renală a dipropionatului de beclometazonă și a metaboliților săi este neglijabilă. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 0,5 ore și 2,7 ore pentru dipropionatul de beclometazonă și, respectiv beclometazonă-17-monopropionat.

Grupe speciale de pacienți

Nu a fost studiată farmacocinetica dipropionatului de beclometazonă la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică; cu toate acestea, deoarece dipropionatul de beclometazonă este metabolizat foarte rapid prin intermediul esterazelor prezente în lichidul intestinal, ser, plămâni și ficat, pentru a genera mai mulți compuși polari beclometazonă-21-monopropionat, beclometazonă-17-monopropionat și beclometazonă, nu se anticipează ca insuficiența hepatică să modifice parametrii farmacocinetici și profilul de siguranță ale dipropionatului de beclometazonă.

Deoarece dipropionatul de beclometazonă sau metaboliții săi activi nu au fost detectați în urină, nu se anticipează creșterea expunerii sistemice la pacienții cu insuficiență renală.

Formoterol

Absorbție și distribuție

După inhalare, formoterolul este absorbit atât din plămâni, cât și din tractul gastro-intestinal.

Fracțiunea dintr-o doză inhalată înghițită după administrare printr-un inhalator cu doză măsurată poate varia între 60% și 90%. Cel puțin 65% din fracțiunea înghițită este absorbită din tractul gastro-intestinal. Concentrația plasmatică maximă de medicament nemodificat se atinge în interval de 0,5 la 1 oră de la administrarea orală. Legarea de proteinele plasmatică a formoterolului este de 61-64% din

care 34% se leagă de albumină. Nu s-a observat saturarea legării de proteine în intervalul de concentrații obținute la doze terapeutice. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare după administrarea orală este de 2-3 ore. Absorbția formoterolului este liniară după inhalarea a 12 până la 96 micrograme de fumarat de formoterol.

Metabolizare

Formoterolul este metabolizat în proporție mare, iar calea principală implică conjugarea directă la gruparea hidroxil fenolic. Metabolitul glucuroconjugat este inactiv. A doua cale majoră de metabolizare implică O-demetilarea urmată de conjugarea grupării 2'-hidroxil fenolic. În procesul de O-demetilare a formoterolului sunt implicate izoenzimele CYP2D6, CYP2C19 și CYP2C9 ale citocromului P450. Ficatul pare a fi principalul loc de metabolizare. Formoterolul nu inhibă izoenzimele citocromului P450 la concentrații terapeutice relevante.

Eliminare

Excreția urinară cumulată de formoterol după o administrare unică dintr-un inhalator cu pulbere crește liniar pentru dozele cuprinse între 12 și 96 micrograme. În medie, 8% și 25% din doză a fost eliminată sub formă de formoterol nemodificat și, respectiv total. Pe baza concentrațiilor plasmatice măsurate după inhalarea unei doze unice de 120 micrograme de către 12 subiecți sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost stabilit la 10 ore. Enantiomerii (R,R)- și (S,S)- reprezintă aproximativ 40% și, respectiv 60% din medicamentul nemodificat eliminat prin urină.

Proportionalitatea relativă a celor doi enantiomeri a rămas constantă în intervalul de doze studiat și nu au existat dovezi privind acumularea relativă a unuia sau altuia dintre enantiomeri după administrarea de doze repetate.

După administrarea orală (40 până la 80 micrograme), 6% până la 10% din doză a fost detectată în urină sub formă de medicament nemodificat la subiecții sănătoși; până la 8% din doză a fost recuperată sub formă de glucuroconjugat.

În total 67% din doza orală de formoterol este eliminat în urină (în principal sub formă de metaboliți), iar restul în materiile fecale. Clearance-ul renal al formoterolului este de 150 ml/minut.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică/renală: parametrii farmacocinetici ai formoterolului nu au fost studiați la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

Experiența clinică

Expunerea sistemică la substanțele active dipropionat de beclometazonă și formoterol din combinația fixă Foster a fost comparată cu expunerea în cazul administrării individuale a componentelor. Nu s-au observat interacțiuni (sistemice) farmacocinetice sau farmacodinamice între dipropionat de beclometazonă și formoterol.

Farmacocinetica Foster NEXThaler pulbere de inhalat a fost comparată cu cea a soluției de inhalat presurizată. Analiza componentei steroid a fost făcută pe beclometazonă-17-monopropionat, principalul metabolit activ al dipropionatului de beclometazonă.

Absorbția sistemică și metabolismul dipropionatului de beclometazonă a fost rapidă, iar C_{max} a fost atinsă în 5 minute postdoză pentru ambele tratamente, dar a fost mai mare (68%) cu Foster NEXThaler pulbere de inhalat.

ASC_t a fost de 3 ori mai mare după inhalarea Foster NEXThaler prin dispozitivul Nexhaler comparativ cu soluția de inhalat presurizată. C_{max} pentru beclometazonă-17-monopropionat, metabolitul principal activ, reprezentând 82% din nivelul sanguin total, a fost atinsă, în medie, după 30 minute cu Nexthaler și 15 minute cu soluția de inhalat presurizată.

Concentrația plasmatică a beclometazonă-17-monopropionat a fost mai scăzută după inhalarea pulberii de inhalat (C_{max} – 49% și ASC_t – 29%) decât după inhalarea soluției de inhalat presurizată. După inhalarea Foster NEXThaler cu inhalatorul Nexthaler, concentrația plasmatică maximă a formoterolului a fost atinsă în 5 minute și mai mare pentru pulberea de inhalat (+47%), în timp ce expunerea totală (ASC_t) a fost comparabilă în ambele tratamente.

Intr-un studiu clinic a fost investigată transportul relativ pulmonar, utilizând metodologia de blocare cu cărbune pentru a exclude absorbția medicamentului din tractul gastro-intestinal și a fost folosit un dispozitiv spacer aprobat, AeroChamber Plus pentru medicamentul de referință (soluția de inhalat presurizată). În acest context, s-a observat că Nexthaler și soluția de inhalat presurizată sunt echivalente pentru ASC pentru beclometazonă-17-monopropionat și formoterol (raportul dintre pulberea de inhalat/soluția de inhalat presurizată și intervalul de încredere 90% au fost între 80 – 125%); oricum C_{max} pentru beclometazonă-17-monopropionat a fost mai scăzută (-38%) după inhalarea prin Nexthaler.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice ale componentelor Foster NEXThaler nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate. Profilul toxicității combinației reflectă toxicitatea componentelor fără o creștere a toxicității sau evenimente neașteptate.

Studiile privind efectele asupra reproducerii la șobolan au evidențiat efecte dependente de doză. Combinația a fost asociată cu scăderea fertilității la femele, scăderea numărului nidațiilor și toxicitate embriofetală. Se cunoaște că administrarea de doze mari de corticosteroizi la animalele gestante determină anomalii ale dezvoltării fetale, inclusiv palatoskizis și încetinirea creșterii intrauterine și este posibil ca aceste efecte ale combinației dipropionat de beclometazonă/formoterol să se datoreze dipropionatului de beclometazonă. Aceste efecte au fost observate numai la expuneri sistemice crescute la metabolitul activ beclometazonă-17-monopropionat (de 200 de ori mai mare decât concentrația plasmatică estimată la pacienți). În plus, în studiile efectuate la animale, s-a observat o creștere a duratei de gestație și parturiție, efect atribuit acțiunii tocolitice cunoscute a beta₂-simpatomimeticelelor. Aceste efecte au fost observate în cazurile în care concentrațiile plasmatiche de formoterol erau mai mici decât valorile estimate la pacienții tratați cu Foster.

Studiile privind genotoxicitatea efectuate cu beclometazonă dipropionat/formoterol în combinație nu indică un potențial mutagenic. Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea utilizând combinația propusă. Cu toate acestea, datele provenite din studiile la animale raportate pentru componentele individuale nu sugerează niciun risc posibil de carcinogenitate la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat (care conține o cantitate mică de proteine din lapte)
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După deschiderea săculețului, medicamentul trebuie folosit în timp de maxim 6 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umezeală.
A se scoate inhalatorul din folia ambalajului înainte de prima utilizare.

Înainte de prima deschidere a săculețului.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

După prima deschidere a săculețului.
A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare cutie conține 1, 2 sau 3 inhalatoare Nexthaler care conțin fie 1,50 g fie 2,22 g pulbere de inhalare, pentru a furniza fiecare 120 sau respectiv 180 de inhalatii. Fiecare inhalator este introdus într-un săculeț din PET/Al/PE PE (tereftalat de polietilena/ aluminiu/polietilenă) sau PA/Al/PE (poliamidă/aluminiu/polietilenă).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Foster NEXThaler este un dispozitiv de inhalat multidoză. Dispozitivul constă într-o carcasă de plastic care are o fereastră care afișează numărul de doze rămase și un capac. Atunci când capacul, care declanșează și mecanismul de numărare a dozelor, este deschis, piesa bucală prin care se inhalează este descoperită. Piesa bucală este făcută din acrilonitril butadienstiren, iar capacul din polipropilenă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16-16, 1010 Viena
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11577/2019/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2020