

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fostex NEXThaler, (200 mikrogramów + 6 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka odmierzona, 10 mg proszku do inhalacji, zawiera:

200 mikrogramów beklometazonu dipropionianu bezwodnego oraz 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Odpowiada to dawce dostarczonej (dawce opuszczającej ustnik) zawierającej 158,8 mikrogramów beklometazonu dipropionianu bezwodnego i 4,9 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna dawka odmierzona zawiera 9,9 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji.

Wielodawkowy inhalator zawiera biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fostex Nexthaler jest wskazany w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego beta₂-agonisty):

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego beta₂-agonisty, lub
- u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających beta₂-agonistów.

Produkt leczniczy Fostex Nexthaler jest wskazany do stosowania u osób dorosłych.

Uwaga: Brak odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Fostex Nexthaler w leczeniu ostrych napadów astmy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Fostex NEXThaler nie jest przeznaczony do stosowania w początkowym okresie leczenia astmy. Dawkowanie produktu leczniczego Fostex Nexthaler należy ustalać indywidualnie i należy dostosować je do stopnia ciężkości choroby. Należy wziąć to pod uwagę nie tylko w momencie rozpoczynania leczenia produktami złożonymi, ale także podczas ustalania dawki. Jeśli u pacjenta jest konieczne zastosowanie skojarzenia substancji czynnych w dawkach innych niż te dostępne w produkcie leczniczym Fostex Nexthaler, należy przepisać odpowiednie dawki beta₂-agonistów i (lub) kortykosteroidów do podania za pomocą osobnych inhalatorów.

Z powodu rozmieszczenia w drogach oddechowych typowego dla cząsteczek o bardzo drobnych rozmiarach (ang. extrafine), konieczne jest dostosowanie dawkowania u pacjentów, u których

zmieniono lek w postaci farmaceutycznej charakteryzującej się dużymi rozmiarami cząsteczek na produkt leczniczy Fostex Nexthaler w postaci proszku do inhalacji. U pacjentów zmieniających poprzednie leczenie należy brać pod uwagę, że całkowita dobową dawkę beklometazonu dipropionianu przy zastosowaniu produktu leczniczego Fostex Nexthaler jest mniejsza niż w przypadku dotychczas stosowanych produktów leczniczych zawierających beklometazonu dipropionian o większych rozmiarach cząsteczek i należy ją dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Zalecane dawkowanie u dorosłych w wieku 18 lat i starszych

Dwie inhalacje dwa razy na dobę.

Maksymalna dawka dobową to 4 inhalacje na dobę.

Pacjenci powinni być regularnie poddawani kontroli lekarskiej, co pozwoli utrzymać optymalne dawkowanie produktu leczniczego Fostex Nexthaler, o którego zmianie może zdecydować jedynie lekarz. Należy stopniowo ustalić najmniejszą dawkę produktu zapewniającą skuteczną kontrolę objawów choroby. Po uzyskaniu kontroli objawów astmy za pomocą najmniejszej zalecanej dawki, kolejnym etapem leczenia może być próba zastosowania tylko kortykosteroidu wziewnego. Należy zalecić pacjentom, aby przyjmowali produkt leczniczy Fostex Nexthaler codziennie, nawet w okresie bez objawów astmy.

Szczególne grupy pacjentów

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Fostex Nexthaler u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Fostex Nexthaler, (200 + 6) mikrogramów/dawkę inhalacyjną jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Fostex Nexthaler jest przeznaczony do podania wziewnego.

Nexthaler to inhalator aktywowany wdechem. Wykazano, że pacjenci z astmą o średnim i dużym nasileniu są w stanie wytworzyć na tyle silny przepływ wdechowy, aby uruchomić uwalnianie inhalacji z inhalatora Nexthaler (patrz punkt 5.1). Uwalnianie produktu leczniczego Fostex Nexthaler nie zależy od natężenia przepływu powietrza, w zakresie przepływu wdechowego, jaki może być wygenerowany w inhalatorze Nexthaler przez tę populację pacjentów.

W celu zapewnienia skutecznego leczenia konieczne jest prawidłowe zastosowanie inhalatora Nexthaler. Należy zalecić pacjentowi, by dokładnie przeczytał ulotkę dla pacjenta oraz przestrzegał instrukcji stosowania w niej zawartej. Instrukcja stosowania, patrz poniżej.

Jeżeli pacjent nie wykona inhalacji, liczba inhalacji widoczna w okienku na pojemniku nie powinna się zmienić po zamknięciu wieczka.

Należy poinstruować pacjenta, aby otwierał wieczko inhalatora jedynie w razie potrzeby.

W przypadku, gdy pacjent otworzył inhalator, lecz nie wykonał inhalacji, a następnie zamknął wieczko, dawka odmierzona zostaje wycofana do pojemnika z proszkiem wewnątrz inhalatora i może być użyta bezpiecznie następną dawką odmierzoną.

Po inhalacji pacjenci powinni wypłukać jamę ustną i gardło wodą lub umyć zęby (patrz punkt 4.4).

INSTRUKCJA STOSOWANIA INHALATORA

A. Zawartość opakowania

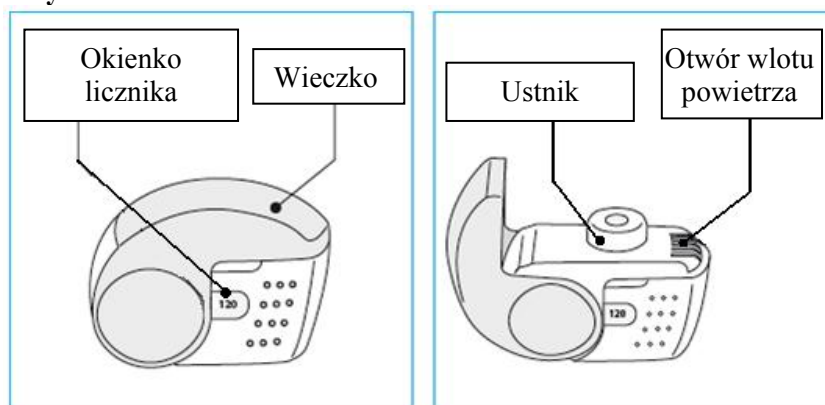
W celu sprawdzenia jaka powinna być zawartości opakowania, patrz punkt 6.5.

Jeżeli zawartość opakowania nie zgadza się z opisem z punktu 6.5, inhalator należy zwrócić osobie, od której został nabyty i wymienić na nowy.

B. Ogólne ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Nie należy wyjmować** inhalatora z saszetki ochronnej, jeśli nie będzie od razu używany.
- Inhalator należy stosować zgodnie ze wskazaniami.
- Nie należy otwierać wieczka, jeśli nie jest konieczne przyjęcie kolejnej dawki z użyciem inhalatora.
- Jeśli inhalator nie jest używany, należy go przechowywać w czystym i suchym miejscu.
- Pod żadnym pozorem **nie podejmować** prób rozebrania inhalatora na części.

C. Główne cechy inhalatora



W celu przyjęcia dawki za pomocą inhalatora należy wykonać trzy proste czynności: otworzyć, wykonać inhalację, zamknąć.

D. Przed użyciem nowego inhalatora

1. Otworzyć saszetkę i wyjąć inhalator.

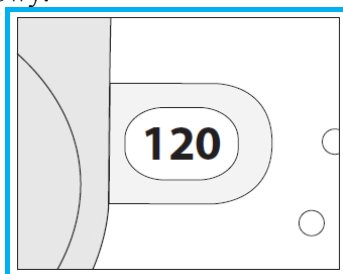
- **Nie należy** używać inhalatora, jeżeli saszetka nie jest szczelna lub jest uszkodzona – inhalator należy zwrócić osobie, od której został nabyty i wymienić na nowy.
- Na naklejce umiejscowionej na pudełku należy wpisać datę otwarcia saszetki.

2. Sprawdzić inhalator.

- Jeżeli inhalator wygląda na zepsuty lub zniszczony, należy zwrócić go osobie, od której został nabyty i wymienić na nowy.

3. Sprawdzić okienko licznika dawek. Jeżeli inhalator jest nowy, licznik dawek będzie wskazywał „120”.

- **Nie należy** używać nowego inhalatora, jeżeli w okienku licznika dawek widać liczbę mniejszą niż „120”. Należy zwrócić go osobie, od której został nabyty i wymienić na nowy.

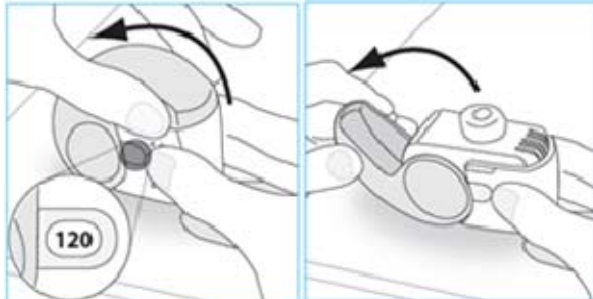


E. Jak używać inhalator

- Jeżeli pacjent nie jest pewien czy przyjął odpowiednią dawkę leku, należy skontaktować się z farmaceutą lub lekarzem.
- Jeżeli pacjent nie ma pewności czy po wykonanej inhalacji licznik wskazuje liczbę inhalacji zmniejszoną o jeden, powinien poczekać do następnej planowanej inhalacji i przyjąć lek jak zwykle. Nie należy zażywać dodatkowej dawki.

E.1 Otwieranie

1. Uchwycić mocno inhalator w pozycji pionowej.
2. Należy sprawdzić liczbę pozostałych dawek: **jakakolwiek liczba pomiędzy „1” a „120” wskazuje, że w inhalatorze pozostały jeszcze dawki leku.**
 - o Jeżeli licznik dawek wskazuje „0”, oznacza to, że nie pozostała już żadna dawka – należy usunąć inhalator i nabyć nowy.
3. **Otworzyć całkowicie wieczko inhalatora.**

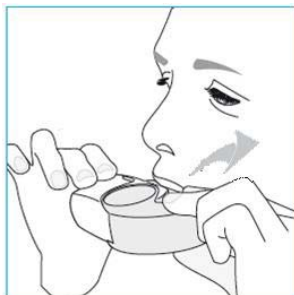


4. **Przed wykonaniem inhalacji wykonać wydech na tyle głęboki, na ile jest to możliwe.**
 - o Nie wydychać powietrza przez inhalator.

E.2 Wykonanie inhalacji

Jeśli to możliwe, w czasie inhalacji należy stać lub siedzieć w pozycji wyprostowanej.

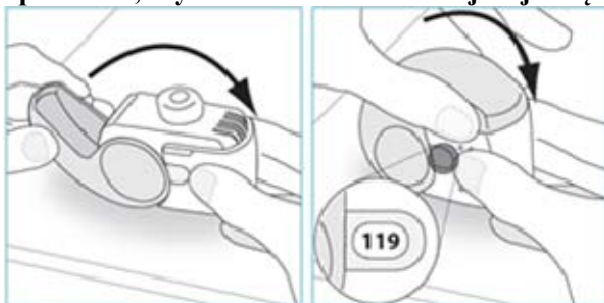
1. **Unieść inhalator, umieścić go w ustach i objąć ustnik wargami.**
 - o Trzymając inhalator **nie wolno zatykać** otworu wlotu powietrza.
 - o **Nie należy** wykonywać inhalacji poprzez otwór wlotu powietrza.
2. **Wykonać energiczny i głęboki wdech przez usta.**
 - o W trakcie zażywania dawki można poczuć charakterystyczny smak.
 - o W trakcie zażywania dawki można usłyszeć i poczuć kliknięcie.
 - o **Nie należy** wykonywać inhalacji przez nos.
 - o **Nie należy** wyjmować inhalatora z ust w trakcie wykonywania inhalacji.



3. **Wyjąć inhalator z ust.**
4. **Wstrzymać oddech na 5 do 10 sekund lub na tak długo, jak to możliwe.**
5. **Powoli wykonać wydech.**
 - o **Nie należy** wydychać powietrza przez inhalator.

E.3 Zamykanie

1. **Ponownie uchwycić inhalator w pozycji pionowej i zamknąć całkowicie wieczko.**
2. **Sprawdzić, czy licznik dawek wskazuje o jedną dawkę mniej.**



3. W przypadku konieczności zażycia kolejnej dawki, należy powtórzyć czynności od E.1 do E.3.

F. Czyszczenie

- Zazwyczaj czyszczenie inhalatora nie jest konieczne.
- Jeżeli to konieczne, po użyciu inhalator można wytrzeć suchą szmatką lub chusteczką.
 - **Nie należy** czyścić inhalatora wodą lub innymi płynami. Przechowywać w suchym miejscu.

G. Przechowywanie i usuwanie

W celu uzyskania informacji na temat przechowywania i usuwania inhalatora, patrz punkt 6.4 i 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu zakończenia leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki. Nie należy nagle przerywać leczenia.

Leczenie astmy zazwyczaj powinno przebiegać z uwzględnieniem stopniowych zmian dawkowania, a monitorowanie reakcji pacjenta na leczenie powinno obejmować obserwację objawów klinicznych oraz badania czynnościowe płuc.

Jeśli pacjent uzna, że leczenie jest nieskuteczne, powinien zgłosić się do lekarza prowadzącego. Zwiększenie częstości stosowania doraźnych leków rozszerzających oskrzela wskazuje na zaostrzenie choroby podstawowej i wymaga ponownej oceny leczenia astmy. Nagłe i postępujące pogorszenie kontroli objawów astmy może zagrażać życiu pacjenta, który powinien zostać poddany natychmiastowej kontroli lekarskiej. Należy rozważyć konieczność zwiększenia dawki kortykosteroidów w postaci wziewnej lub doustnej, lub zastosowania antybiotykoterapii w przypadku podejrzenia infekcji.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Fostex Nexthaler podczas zaostrzenia objawów choroby lub w przypadku znacznego pogorszenia się lub zaostrzenia astmy. Podczas leczenia produktem leczniczym Fostex Nexthaler mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane związane z astmą oraz zaostrzenie astmy. Pacjentów należy pouczyć, aby kontynuowali leczenie, jednak w przypadku braku kontroli objawów astmy lub zaostrzenia objawów astmy po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Fostex Nexthaler powinni zgłosić się do lekarza prowadzącego. Jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z natychmiastowym nasileniem świszczącego oddechu, kaszlu i duszności po podaniu leku. Należy wówczas natychmiast zastosować szybko działający wziewny lek rozszerzający oskrzela. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Fostex Nexthaler, ocenić stan pacjenta i, w razie konieczności, zastosować leczenie alternatywne.

Produkt leczniczy Fostex Nexthaler nie jest przeznaczony do rozpoczynania leczenia astmy.

Należy poradzić pacjentom, by w leczeniu ostrych napadów astmy stosowali doraźnie krótko działający lek rozszerzający oskrzela, który powinni mieć zawsze przy sobie.

Należy przypomnieć pacjentom o konieczności przyjmowania produktu leczniczego Fostex Nexthaler codziennie, zgodnie z zaleceniami lekarza, nawet w okresie bez objawów choroby.

Po opanowaniu objawów astmy, należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Fostex Nexthaler. Ważna jest regularna obserwacja pacjentów w okresie zmniejszania dawki. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego Fostex Nexthaler (patrz punkt 4.2).

Kortykosteroidy wziewne mogą spowodować wystąpienie działań ogólnoustrojowych, szczególnie, jeśli są one stosowane w dużych dawkach przez długi okres. Wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż w przypadku stosowania doustnych kortykosteroidów. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, wystąpienie cech typowych dla zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę, jaskrę, oraz rzadziej zespół zaburzeń psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, niepokój, depresję lub zachowanie agresywne (szczególnie u dzieci). Z tego względu, ważne jest, by zmniejszyć dawkę kortykosteroidu wziewnego do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy.

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych może spowodować zahamowanie czynności nadnerczy i ostry przełom nadnerczowy. Dzieci i młodzież w wieku poniżej 16 lat przyjmujące większe niż zalecane dawki beklometazonu dipropionianu mogą być szczególnie narażone na wystąpienie takiego działania. Ostry przełom nadnerczowy może być potencjalnie spowodowany przez: urazy, zabiegi chirurgiczne, infekcje i gwałtowne zmniejszenie dawkowania. Objawy są zazwyczaj nietypowe i mogą to być: brak łaknienia, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, niedociśnienie, zaburzenie świadomości, hipoglikemia i napady drgawkowe. W okresach nasilonego stresu lub przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, należy rozważyć dodatkowe zastosowanie kortykosteroidów działających ogólnoustrojowo.

U pacjentów, u których leczenie kortykosteroidami doustnymi zmieniono na leczenie kortykosteroidami wziewnymi, ryzyko zaburzeń czynności nadnerczy może utrzymywać się przez dłuższy okres. Ryzyko to może również dotyczyć pacjentów, którzy w przeszłości wymagali doraźnego podawania dużych dawek kortykosteroidów lub byli długotrwałe leczeni dużymi dawkami wziewnych kortykosteroidów. Możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nadnerczy należy zawsze brać pod uwagę w przypadku nagłych sytuacji lub planowanych zabiegów wywołujących stres; należy wówczas rozważyć podanie odpowiednich kortykosteroidów. Przed przystąpieniem do planowanych zabiegów chirurgicznych może być konieczna konsultacja ze specjalistą, który oceni stopień zaburzeń czynności nadnerczy.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Fostex Nexthaler u pacjentów z aktywną lub nieaktywną gruźlicą płuc oraz grzybiczymi i wirusowymi zakażeniami dróg oddechowych.

Produkt leczniczy Fostex Nexthaler należy stosować z zachowaniem ostrożności (z uwzględnieniem możliwości monitorowania stanu pacjenta) u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, szczególnie blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia i tachyarytmiami, samoistnym podzastawkowym zwężeniem aorty, przerostową kardiomiopatią z zawężeniem drogi odpływu, niedokrwinną chorobą serca, ciężką niewydolnością serca, ciężkim nadciśnieniem tętniczym i tętniakiem.

Należy także zachować ostrożność w trakcie leczenia pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QTc, zarówno wrodzonym, jak i wywołanym lekami (QTc > 0,44 sekund). Formoterol może powodować wydłużenie odstępu QTc.

Należy także zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Fostex Nexthaler u pacjentów z tyreotoksykozą, cukrzycą, guzem chromochłonnym i niewyrównaną hipokaliemią.

Leczenie beta₂-agonistą może powodować potencjalnie ciężką hipokaliemię. Należy zachować szczególną ostrożność w leczeniu ciężkiej astmy, ponieważ ryzyko wystąpienia hipokaliemii może ulec zwiększeniu pod wpływem niedotlenienia. Hipokaliemia może także ulec nasileniu przez jednoczesne stosowanie innych leków, które mogą ją wywołać, takich jak pochodne ksantyny, steroidy i leki moczopędne (patrz punkt 4.5). Zaleca się także zachować ostrożność w przypadku niestabilnej astmy, kiedy to istnieje możliwość stosowania doraźnie wielu leków rozszerzających oskrzela. Zaleca się, by w takich sytuacjach kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Inhalacja formoterolu może spowodować zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Z tego względu należy ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi u pacjentów chorych na cukrzycę.

Jeśli planowane jest znieczulenie za pomocą halogenowych środków znieczulających, należy upewnić się, że pacjent nie przyjmował produktu Fostex Nexthaler przez co najmniej 12 godzin przed rozpoczęciem znieczulenia, ze względu na ryzyko zaburzeń rytmu serca.

W celu zmniejszenia ryzyka grzybiczego zakażenia jamy ustnej i gardła oraz dysfonii, należy zalecić pacjentom dokładne płukanie jamy ustnej i gardła wodą oraz mycie zębów po inhalacji przepisanej dawki.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Laktoza zawiera niewielkie ilości białek mleka, które mogą powodować reakcje alergiczne. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Beklometazonu dipropionian jest bardzo szybko metabolizowany z udziałem esteraz.

Metabolizm beklometazonu w mniejszym stopniu zależy od CYP3A niż w przypadku innych kortykosteroidów i interakcje są raczej mało prawdopodobne, jednak nie można wykluczyć wystąpienia działań ogólnoustrojowych po jednoczesnym stosowaniu silnie działających inhibitorów CYP3A (np. rytonawir, kobicystat). Z tego względu zaleca się ostrożność i właściwe monitorowanie podczas stosowania tych leków.

Interakcje farmakodynamiczne

Leki beta-adrenolityczne mogą zmniejszać lub hamować działanie formoterolu. Z tego względu produktu leczniczego Fostex Nexthaler nie należy podawać jednocześnie z lekami beta-adrenolitycznymi (w tym w postaci kropli do oczu), chyba że zajdzie taka konieczność.

Stosowanie innych leków beta-adrenergicznych może spowodować sumowanie się działania, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania formoterolu jednocześnie z teofiliną lub innymi lekami beta-adrenergicznymi.

Jednoczesne podawanie z chinidyną, dyzopiramidem, prokainamidem, fenotiazynami, niektórymi lekami przeciwhistaminowymi (np. terfenadyną), inhibitorami monoamino oksydazy i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, może wydłużać odstęp QTc i zwiększać ryzyko komorowych zaburzeń rytmu.

Ponadto, L-dopa, L-tyroksyna, oksytocyna i alkohol mogą zaburzać tolerancję serca na leki beta₂-sympatykomimetyczne.

Jednoczesne podawanie z inhibitorami monoamino oksydazy lub lekami o podobnych właściwościach, takimi jak furazolidon i prokarbazyna, może wywołać nadciśnienie tętnicze krwi.

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca u pacjentów jednocześnie poddawanych znieczuleniu za pomocą halogenowych węglowodorów.

Jednoczesne podawanie z pochodnymi ksantyny, steroidami lub lekami moczopędnymi może nasilać działanie hipokaliemiczne beta₂-agonistów (patrz punkt 4.4). Hipokaliemia może zwiększyć skłonność do występowania zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Brak danych u ludzi. W badaniach na zwierzętach stosowanie dużych dawek beklometazonu dipropionianu było związane ze zmniejszoną płodnością samic szczurów oraz toksycznym działaniem na płód (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Brak odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Fostex Nexthaler u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach z zastosowaniem beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem wykazano szkodliwy wpływ na reprodukcję oraz płód po podaniu dużych dawek o działaniu ogólnoustrojowym (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że podawanie ciężarnym zwierzętom dużych dawek kortykosteroidów powoduje zaburzenia rozwoju płodu, w tym rozszczep podniebienia oraz opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego. Ze względu na działanie tokolityczne beta₂-sympatykomimetyków, należy zachować szczególną ostrożność w okresie od zajścia w ciążę aż do porodu. Nie należy zalecać stosowania formoterolu kobietom w ciąży, szczególnie w końcowym okresie ciąży, ani w czasie porodu, chyba że nie istnieje żadna inna (bezpieczniejsza) alternatywa.

Produkt Fostex Nexthaler należy podawać w okresie ciąży tylko wówczas, gdy spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

Karmienie piersią (laktacja)

Brak odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Fostex Nexthaler u kobiet karmiących piersią.

Mimo braku danych z badań na zwierzętach, uzasadnione jest założenie, że podobnie jak inne kortykosteroidy, beklometazonu dipropionian przenika do mleka ludzkiego.

Nie wiadomo, czy formoterol przenika do mleka ludzkiego, jednak został on wykryty w mleku karmiących zwierząt.

Podawanie produktu leczniczego Fostex Nexthaler kobietom karmiącym piersią należy rozważyć wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Fostex Nexthaler biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Fostex Nexthaler nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest drżenie. W trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym produktu leczniczego Fostex Nexthaler, drżenie obserwowano jedynie w schemacie z zastosowaniem największych dawek (400+24 mikrogramy na dobę), częściej występowało na początku leczenia i było łagodne. Żaden pacjent nie został wycofany z badania z powodu drżenia.

Dane z badań klinicznych u pacjentów z astmą

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Fostex Nexthaler (100+6) mikrogramów/dawkę inhalacyjną oceniano w badaniach klinicznych z aktywnym komparatorem i z placebo w grupie kontrolnej, w których badany lek podawano 719 pacjentom w wieku od 12 lat, z astmą o różnym stopniu nasilenia. Częstość występowania działań niepożądanych, które przedstawiono w tabeli poniżej, dotyczy pacjentów w wieku 12 lat i starszych, i została podana na podstawie oceny bezpieczeństwa stosowania leku w dwóch kluczowych badaniach klinicznych, w których produkt leczniczy Fostex Nexthaler (100+6) mikrogramów/dawkę inhalacyjną podawano zgodnie z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, przez okres 8-12 tygodni. W badaniach klinicznych produktu leczniczego Fostex Nexthaler (100+6) mikrogramów/dawkę

inhalacyjną nie obserwowano zaburzeń psychicznych, jednak zostały one wymienione w tabeli, jako potencjalnie możliwe działania niepożądane dotyczące całej grupy kortykosteroidów wziewnych.

Poniżej wymieniono działania niepożądane związane z beklometazonu dipropionianem i formoterolem, podawanymi w skojarzeniu (w produkcie leczniczym Fostex Nexthaler), z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie jamy nosowej i gardła	Niezbyt często
	Kandydoza jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipertriglicydemia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Nadmierna aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, niepokój, depresja, agresja, zmiany w zachowaniu (głównie u dzieci)	Częstość nieznana
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4.)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Drżenie	Często
	Ból głowy	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Częstoskurcz	Niezbyt często
	Bradykardia zatokowa	Niezbyt często
	Dławica piersiowa	Niezbyt często
	Niedokrwienie mięśnia sercowego	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Podrażnienie gardła, zaostrzenie astmy	Niezbyt często
	Duszność	Niezbyt często
	Ból gardła	Częstość nieznana
	Dysfonia	Niezbyt często
	Kaszel	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Niezbyt często
	Drażliwość	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	Niezbyt często
	Zmniejszone stężenie wolnego kortyzolu w moczu	Niezbyt często

	Zmniejszone stężenie kortyzolu we krwi	Niezbyt często
	Zwiększone stężenie potasu we krwi	Niezbyt często
	Zwiększone stężenie glukozy we krwi	Niezbyt często
	Słaba progresja załamka R w EKG	Niezbyt często

Spośród obserwowanych działań niepożądanych, działania niepożądane zazwyczaj związane z podawaniem formoterolu to: drżenie, ból głowy, częstoskurcz, bradykardia zatokowa, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego, wydłużenie odstępu QT.

Spośród obserwowanych działań niepożądanych, działania niepożądane zazwyczaj związane z podawaniem beklometazonu dipropionianu to: zapalenie jamy nosowej i gardła, kandydoza jamy ustnej, dysfonia, podrażnienie gardła, drażliwość, zmniejszone stężenie wolnego kortyzolu w moczu, zmniejszone stężenie kortyzolu we krwi, zwiększone stężenie glukozy we krwi.

Do działań niepożądanych, których nie obserwowano w badaniach klinicznych produktu leczniczego Fostex Nexthaler (100+6) mikrogramów/dawkę inhalacyjną, ale które zwykle są związane z podawaniem wziewnie beklometazonu dipropionianem, należą inne zakażenia grzybicze jamy ustnej. W trakcie leczenia kortykosteroidami wziewnymi, w pojedynczych przypadkach zgłaszano zaburzenia smaku.

W punkcie 4.4 podano, w jaki sposób można zmniejszyć ryzyko wystąpienia zakażeń grzybiczych jamy ustnej, kandydozy jamy ustnej oraz dysfonii.

Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów wziewnych (np. beklometazonu dipropionianu) mogą wystąpić, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania dużych dawek. Należą do nich: zespół Cushinga, wystąpienie cech typowych dla zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zaćma i jaskra (patrz również punkt 4.4).

Inne działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych z zastosowaniem terapeutycznych dawek produktu Fostex Nexthaler (100+6) mikrogramów/dawkę inhalacyjną, lecz które zwykle związane są z podawaniem beta₂-agonistów, takich jak formoterol, to: kołatanie serca, migotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe, tachyarytmia, potencjalnie ciężka hipokaliemia i zwiększenie lub zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi. W pojedynczych przypadkach podczas leczenia formoterolem w postaci wziewnej obserwowano bezsenność, zawroty głowy, niepokój oraz lęk. Formoterol może również powodować skurcze oraz ból mięśni.

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym wysypki, pokrzywkę, świąd, rumień oraz obrzęk oczu, twarzy, warg i gardła (obrzęk naczynioruchowy).

Jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z natychmiastowym nasileniem świszczącego oddechu, kaszlu i duszności po podaniu leku (patrz również punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,
tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Największa zalecana dawka produktu leczniczego Fostex Nexthaler, która może być podana jednorazowo to 2 inhalacje. U pacjentów z astmą przeprowadzono badania z zastosowaniem 4 skumulowanych inhalacji produktu leczniczego Fostex Nexthaler (łącznie 400 mikrogramów beklometazonu dipropionianu i 24 mikrogramy formoterolu podane w pojedynczej dawce). Leczenie skumulowanymi dawkami nie miało negatywnego, klinicznie znaczącego wpływu na parametry życiowe, nie obserwowano też poważnych lub ciężkich działań niepożądanych (patrz również punkt 4.8).

U pacjentów z astmą badano działanie produktu leczniczego o mocy (100 + 6) mikrogramów/dawkę w postaci roztworu w ciśnieniowym aerozolu inhalacyjnym, podawanego wziewnie w ilości do dwunastu skumulowanych dawek (w sumie 1200 mikrogramów beklometazonu dipropionianu i 72 mikrogramy formoterolu). Leczenie skumulowanymi dawkami nie miało negatywnego wpływu na parametry życiowe, nie obserwowano też poważnych lub ciężkich działań niepożądanych.

Zastosowanie zbyt dużych dawek formoterolu może prowadzić do wystąpienia działań typowych dla agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych: nudności, wymiotów, bólu głowy, drżenia, senności, kołatania serca, częstoskurczu, arytmii komorowych, wydłużenia odstępu QTc, kwasicy metabolicznej, hipokaliemii, hiperglikemii.

W razie przedawkowania formoterolu wskazane jest leczenie podtrzymujące i objawowe. W ciężkich przypadkach pacjentów należy hospitalizować. Można rozważyć zastosowanie kardioselektywnych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, jednak wyłącznie zachowując szczególną ostrożność, ponieważ zastosowanie leku blokującego receptory beta-adrenergiczne może wywołać skurcz oskrzeli. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

W przypadku wziewnego zastosowania większych niż zalecane dawek beklometazonu dipropionianu może wystąpić okresowe zahamowanie czynności nadnerczy. Nie wymaga to działań doraźnych, ponieważ czynność nadnerczy powraca do normy po kilku dniach, co potwierdzają badania stężenia kortyzolu w osoczu. U tych pacjentów należy kontynuować leczenie dawkami zapewniającymi kontrolę objawów astmy.

W przypadku długotrwałego stosowania wziewnego zbyt dużych dawek beklometazonu dipropionianu istnieje ryzyko zahamowania czynności nadnerczy (patrz punkt 4.4). Może być konieczne monitorowanie czynności nadnerczy. Leczenie należy kontynuować stosując dawkę zapewniającą kontrolę objawów astmy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych: Leki adrenergiczne w skojarzeniu z kortykosteroidami lub innymi lekami, z wył. leków antycholinergicznych.

Kod ATC: R03AK08

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Fostex Nexthaler zawiera beklometazonu dipropionian i formoterol w postaci suchego proszku, który podawany jest w postaci aerozolu cząsteczek o bardzo drobnych rozmiarach (ang. extrafine) ze średnią wartością mediany rozkładu cząsteczek ze względu na ich średnicę (MMAD – ang. Mass Median Aerodynamic Diameter) równą 1,4 – 1,5 mikrometra, i charakteryzujących się równomiernym osadzeniem w płucach obu składników. Rozpylane cząsteczki produktu leczniczego Fostex Nexthaler są zwykle znacznie mniejsze niż cząsteczki rozpylane z innych postaci farmaceutycznych, w których nie zastosowano technologii superdrobnocząstkowej (extrafine).

Przeprowadzone u osób dorosłych z astmą badanie ze znakowanym radioaktywnie lekiem, dotyczące jego depozycji w płucach, wykazało, że duży odsetek leku (szacunkowo 42% dawki nominalnej) dostaje się do płuc z równomiernym osadzaniem w drogach oddechowych. Taka charakterystyka dystrybucji leku uzasadnia zastosowanie małej dawki kortykosteroidu przy jednoczesnym nasileniu miejscowego działania farmakodynamicznego, co wykazano, że jest równoważne z odpowiadającym mu lekiem w postaci ciśnieniowego aerozolu inhalacyjnego.

Dwie substancje czynne produktu leczniczego Fostex Nexthaler wykazują różny mechanizm działania. Podobnie, jak w przypadku innych skojarzeń kortykosteroidów wziewnych z agonistami receptorów beta₂-adrenergicznych, łączne działanie tych składników prowadzi do zmniejszenia częstości zaostrzeń astmy.

Beklometazonu dipropionian

Beklometazonu dipropionian, stosowany wziewnie w zalecanych dawkach, wykazuje typowe dla glikokortykosteroidu działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, co w rezultacie powoduje zmniejszenie nasilenia objawów oraz częstości występowania zaostrzeń astmy, przy jednocześnie mniejszej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu do kortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo.

Formoterol

Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów beta₂-adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko, w ciągu 1 do 3 minut po inhalacji, i utrzymuje się przez 12 godzin po podaniu dawki.

Dane z badań klinicznych

Skuteczność obu składników produktu Fostex Nexthaler w postaci proszku do inhalacji oceniano dla produktu leczniczego o mniejszej mocy ((100+6) mikrogramów/dawkę) u pacjentów z przewlekłą astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, w trzech osobnych badaniach klinicznych, porównując go z produktem w postaci roztworu w ciśnieniowym aerozolu inhalacyjnym, zawierającym 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu i 6 mikrogramów formoterolu. W zasadzie oczekiwano, że skuteczność obydwu wziewnych produktów będzie równoważna w praktyce klinicznej, zarówno z zastosowaniem 1 inhalacji dwa razy na dobę, jak i z zastosowaniem 2 inhalacji 2 razy na dobę.

Głównym celem jednego z badań była ocena skuteczności kortykosteroidu wziewnego, wchodzącego w skład leku, mierzona stopniem rozszerzania oskrzeli (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa mierzona przed przyjęciem leku - FEV₁ [ang. Forced Expiratory Volume]). Klinicznie istotne zwiększenie wartości FEV₁ mierzonych przed podaniem leku, w porównaniu do wartości zmierzonych przed rozpoczęciem badania, obserwowano u 696 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką astmą objawową, po 3 miesiącach terapii z zastosowaniem 1 inhalacji dwa razy na dobę oraz 2 inhalacji dwa razy na dobę, dla obydwu postaci farmaceutycznych. Obserwowano średnie zwiększenie o co najmniej 250 ml. Nie odnotowano klinicznie istotnych różnic w wartości FEV₁ pomiędzy produktem Fostex Nexthaler w postaci proszku do inhalacji a produktem w postaci roztworu w ciśnieniowym aerozolu inhalacyjnym, w żadnym z zastosowanych schematów dawkowania. Zaobserwowano znaczącą zależność dawka-odpowiedź dla porannych pomiarów PEF (ang. peak expiratory flow, szczytowy przepływ wydechowy). Nie odnotowano statystycznie istotnej zależności dawka-odpowiedź dla wartości FEV₁ mierzonych przed podaniem leku. Wskaźniki stopnia kontroli astmy, takie jak punktowa ocena objawów astmy występujących rano i wieczorem lub odsetek dni bez objawów astmy, poprawiały się znacząco od chwili rozpoczęcia leczenia do jego zakończenia, szczególnie w przypadku dwóch dużych dawek obydwu produktu.

Podstawowym celem drugiego badania była ocena skuteczności długo działającego beta₂-agonisty, wchodzącego w skład produktu Fostex Nexthaler. W badaniu tym mierzono rozszerzanie oskrzeli zaraz po podaniu pojedynczej dawki oraz do 12 godzin od podania pojedynczej dawki, za pomocą seryjnych pomiarów spirometrycznych FEV₁ (wartość AUC FEV₁ przez co najmniej 80% czasu

trwania działania formoterolu). Jedna inhalacja, jak i cztery inhalacje obydwu substancji czynnych produktu Fostex Nexthaler, znacząco zwiększały wartość $AUC_{0-12} FEV_1$, w porównaniu do placebo. Obydwie stosowane dawki produktu Fostex Nexthaler w postaci proszku do inhalacji były nie gorsze od odpowiadającym im dawkom produktu leczniczego w postaci roztworu w ciśnieniowym aerozolu inhalacyjnym. Dla obu postaci farmaceutycznych zaobserwowano statystycznie istotną zależność dawka-odpowiedź między małą a dużą dawką.

W trzecim badaniu, po 4-tygodniowym okresie wstępnym z zastosowaniem produktu złożonego zawierającego beklometazonu dipropionian oraz formoterol w postaci roztworu w ciśnieniowym aerozolu inhalacyjnym, w dawce 1 inhalacja 2 razy na dobę, 755 kontrolowanych pacjentów z astmą zostało losowo przydzielonych do 8-tygodniowego leczenia tym samym produktem złożonym, co w okresie wstępnym, produktem Fostex Nexthaler w postaci proszku do inhalacji oraz beklometazonu dipropionianem w postaci proszku do inhalacji o mocy 100 mikrogramów/dawkę inhalacyjną, w dawce 1 inhalacja 2 razy na dobę w każdym z wymienionych przypadków. Głównym celem badania była zmiana średniego porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEF) obserwowanego przez cały okres leczenia, w stosunku do wartości początkowej. Po 8 tygodniach leczenia nie zaobserwowano różnicy w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego pomiędzy złożonymi produktami wziewnymi. Wyniki dla każdego z nich były znacząco lepsze niż w przypadku monoterapii beklometazonem dipropionianem. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy produktem zawierającym beklometazonu dipropionian oraz formoterol w postaci roztworu w ciśnieniowym aerozolu inhalacyjnym a produktem Fostex Nexthaler w postaci proszku do inhalacji w odniesieniu do objawów astmy ocenianych za pomocą punktacji w kwestionariuszu kontroli astmy, a także liczba dni wolnych od leczenia doraźnego (ratunkowego).

Przeprowadzono otwarte kontrolowane badanie kliniczne z zastosowaniem placebo w celu potwierdzenia, że na przepływ wdechowy, jaki może być wygenerowany w inhalatorze Nexthaler, nie wpływa wiek pacjenta oraz choroba i stopień jej nasilenia, a zatem aktywacja i uwolnienie leku z urządzenia są możliwe dla wszystkich pacjentów. Głównym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów w obrębie każdej grupy wiekowej i rodzaju choroby, zdolnych aktywować inhalator. W badaniu uczestniczyło 89 pacjentów w wieku od 5 do 84 lat, w tym pacjenci z astmą o umiarkowanym i ciężkim nasileniu (FEV_1 odpowiednio $>60\%$ i $\leq 60\%$ wartości należnej) oraz pacjenci z umiarkowaną i ciężką POChP ($FEV_1 \geq 50\%$ i $< 50\%$ wartości należnej). Wszyscy pacjenci, niezależnie od wieku, rodzaju oraz nasilenia choroby, byli w stanie wytworzyć wystarczający przepływ wdechowy do aktywowania inhalatora Nexthaler.

Przeprowadzono badanie podwójnie ślepe, randomizowane, 5-krotnie krzyżowe, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym produkt leczniczy Fostex Nexthaler o mocy (100+6) mikrogramów/dawkę oraz produkt leczniczy Fostex Nexthaler o mocy (200+6) mikrogramów/dawkę lub placebo były podawane w dwóch różnych dawkach pojedynczych (1 lub 4 inhalacje) dorosłym pacjentom z częściowo kontrolowaną astmą lub z astmą niekontrolowaną. Celem badania było wykazanie, że pojedyncza dawka produktu leczniczego Fostex Nexthaler o mocy (200+6) mikrogramów/dawkę i pojedyncza dawka produktu leczniczego Fostex Nexthaler o mocy (100+6) mikrogramów/dawkę jest tak samo skuteczna w porównaniu do dwóch dawek w zakresie stopnia rozszerzenia oskrzeli (wartość $AUC_{0-12h} FEV_1$ znormalizowana w czasie). Ogółem 60 pacjentów losowo przydzielono do jednej z pięciu sekwencji leczenia. Skorygowana średnia różnica (95% przedział ufności) między produktem leczniczym Fostex Nexthaler o mocy (200+6) mikrogramów/dawkę a produktem leczniczym Fostex Nexthaler o mocy (100+6) mikrogramów/dawkę wynosiła 0,029 (-0,018; 0,076) L dla najmniejszej dawki formoterolu (1 inhalacja - 6 μ g) i 0,027 (-0,020; 0,073) L dla największej dawki formoterolu (4 inhalacje - 24 μ g). Wyniki wykazały, że dolne granice dwustronnych przedziałów ufności o wartości 95% dla skorygowanej średniej różnicy między wynikami leczenia były znacznie powyżej wcześniej określonej granicy skuteczności (-0,12 L), wykazując tym samym równoważność produktu leczniczego Fostex o mocy (200+6) mikrogramów/dawkę z produktem leczniczym o mniejszej mocy w zakresie wartości wartości $AUC_{0-12h} FEV_1$ znormalizowanej w czasie dla obu dawek formoterolu (6 i 24 μ g).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Beklometazonu dipropionian

Beklometazonu dipropionian jest prolekiem o słabym powinowactwie do receptorów glikokortykosteroidowych. Ulega hydrolizie z udziałem esteraz do aktywnego metabolitu beklometazonu 17-monopropionianu, który wykazuje silniejsze miejscowe działanie przeciwzapalne w porównaniu do proleku, beklometazonu dipropionianu.

Wchłanianie, dystrybucja i metabolizm

Beklometazonu dipropionian podany wziewnie jest szybko wchłaniany z płuc; przed wchłonięciem następuje jego intensywne przemiana do aktywnego metabolitu, beklometazonu 17-monopropionianu z udziałem esteraz, które są obecne w większości tkanek. Dostępność ogólnoustrojowa aktywnego metabolitu jest wynikiem wchłaniania z płuc i wchłaniania z przewodu pokarmowego połkniętej części dawki. Biodostępność połkniętej części dawki beklometazonu dipropionianu jest nieznaczna, jednak w wyniku przemiany do beklometazonu 17-monopropionianu, zachodzącej przed dostaniem się do krwioobiegu, część dawki jest wchłaniana jako aktywny metabolit.

Zwiększanie wziewnej dawki prowadzi do przybliżeniu liniowego zwiększenia narażenia ogólnoustrojowego.

Bezwzględna biodostępność po podaniu wziewnym, za pomocą inhalatora ciśnieniowego, odmierzającego dawki, wynosi około 2% i 62% nominalnej dawki, odpowiednio dla niezmienionego beklometazonu dipropionianu i beklometazonu 17-monopropionianu.

Po podaniu dożylnym, rozmieszczenie beklometazonu dipropionianu i jego aktywnego metabolitu charakteryzuje duży klirens osoczowy (odpowiednio 150 i 200 l/h), przy niewielkiej objętości dystrybucji beklometazonu dipropionianu w stanie stacjonarnym (20 l) i większej dystrybucji do tkanek jego aktywnego metabolitu (424 l). Głównym produktem (82%) przemian metabolicznych beklometazonu dipropionianu jest aktywny metabolit, beklometazonu 17-monopropionian.

Stopień wiązania się z białkami osocza jest umiarkowanie duży (87%).

Eliminacja

Beklometazonu dipropionian jest wydalany w większości z kałem, głównie w postaci polarnych metabolitów. Wydalanie beklometazonu dipropionianu i jego metabolitów z moczem jest minimalne. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 0,5 h i 2,7 h, odpowiednio dla beklometazonu dipropionianu i beklometazonu 17-monopropionianu.

Szczególne grupy pacjentów

Nie badano farmakokinetyki beklometazonu dipropionianu u pacjentów **z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby**; jednakże ze względu na to, że beklometazonu dipropionian jest bardzo szybko metabolizowany z udziałem esteraz obecnych w soku jelitowym, surowicy, płucach i wątrobie, do bardziej polarnych produktów: beklometazonu 21-monopropionianu, beklometazonu 17-monopropionianu i beklometazonu, nie oczekuje się, by zaburzenia czynności wątroby zmieniały farmakokinetykę i profil bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu.

Beklometazonu dipropionianu i jego metabolitów nie wykryto w moczu i dlatego nie należy spodziewać się zwiększenia ogólnoustrojowego narażenia na produkt u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Liniowość lub nieliniowość

Przeprowadzono badanie farmakologii klinicznej w celu oceny biodostępności w płucach i całkowitej ekspozycji układowej dla dwóch substancji czynnych zawartych w dwóch produktach leczniczych o różnych mocach proszku do inhalacji (Fostex Nexthaler (100+6) mikrogramów/dawkę odmierzoną i Fostex Nexthaler (200+6) mikrogramów/dawkę odmierzoną). Parametry te oceniano po przyjęciu pojedynczej dawki (4 inhalacje) każdego z produktów leczniczych, zarówno z jak i bez blokady węglem aktywnym. Było to otwarte sześciokrotne badanie kliniczne w układzie krzyżowym, po podaniu pojedynczej dawki. Brało w nim udział 30 dorosłych pacjentów z astmą z przewidywaną wartością $FEV_1 \geq 70\%$, którzy byli leczeni małymi dawkami kortykosteroidów wziewnych (np. budezonidem lub odpowiednikiem w dawce $\leq 400 \mu\text{g}/\text{dobę}$) lub małymi dawkami kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi β_2 -agonistami. W obu wersjach badania (z i bez blokady węglem aktywnym), biodostępność w płucach i całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa

aktywnego metabolitu beklometazonu dipropionianu (B17MP) były proporcjonalne do dawki dla produktu leczniczego o mocy (200+6)/mikrogramów/dawkę odmierzoną i dopuszczonego do obrotu produktu leczniczego o mocy (100+6)/mikrogramów/dawkę odmierzoną. W badaniu tym biorównoważność formoterolu w odniesieniu do biodostępności w płucach i całkowitej ekspozycji układowej nie została w pełni wykazana, gdyż dolna granica 90% przedziału ufności dla C_{max} oraz AUC_t były poniżej dolnej granicy biorównoważności wynoszącej 80%, kiedy to dla produktów leczniczych o dwóch różnych mocach były one porównywalne. Zmniejszona ekspozycja ogólnoustrojowa (co stanowi 20-14% C_{max} i AUC_t) nie budzi obaw w odniesieniu do bezpieczeństwa, ponieważ nie wykazano różnic w działaniu ogólnoustrojowym (w tym na stężenie glukozy, potasu i parametry układu krążenia), co wskazuje, że produkt leczniczy Fostex Nexthaler (200+6)/mikrogramów/dawkę odmierzoną jest równie bezpieczny jak produkt leczniczy Fostex Nexthaler (200+6)/mikrogramów/dawkę odmierzoną. Jeśli chodzi o depozycje w płucach, różnica wynosiła odpowiednio 20% i 22% dla C_{max} and AUC_t . Równoważną skuteczność w odniesieniu do rozszerzenia oskrzeli dla produktów leczniczych o dwóch mocach (100+6 mikrogramów/dawkę odmierzoną i 200+6 mikrogramów/dawkę odmierzoną) wykazano w swoistym badaniu farmakodynamicznym (patrz punkt 5.1).

Formoterol

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu wziewnym, formoterol jest wchłaniany zarówno z płuc, jak i z przewodu pokarmowego. Część dawki połkniętej podczas inhalacji z użyciem inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (ang. MDI: *Metered Dose Inhaler*), może wynosić od 60% do 90% dawki. Co najmniej 65% połkniętej dawki wchłania się z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu leku w postaci niezmienionej osiągnięte jest w ciągu 0,5 do 1 godziny po podaniu doustnym. Formoterol wiąże się z białkami osocza w 61 – 64%, z czego 34% wiąże się z albuminami. W zakresie stężeń osiąganych po podaniu dawek leczniczych nie dochodzi do wysycenia miejsc wiązania. Po podaniu doustnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 2 do 3 godzin. Wchłanianie formoterolu przebiega liniowo po podaniu wziewnym dawek od 12 do 96 µg formoterolu fumaranu.

Metabolizm

Formoterol jest intensywnie metabolizowany, głównie poprzez bezpośrednie wiązanie z grupą hydroksylofenolową. Produkt wiązania z kwasem glukuronowym jest nieaktywny. Drugim w kolejności procesem biotransformacji jest O-demetylacja, po której następuje sprzęganie z grupą 2'-hydroksylofenolową. W procesie O-demetylacji formoterolu uczestniczą izoenzymy cytochromu P450: CYP2D6, CYP2C19 i CYP2C9. Wydaje się, że głównym miejscem przemian metabolicznych jest wątroba. Formoterol w stężeniach mających znaczenie lecznicze nie hamuje aktywności enzymów CYP450.

Eliminacja

Skumulowane wydalanie formoterolu z moczem po podaniu wziewnym pojedynczej dawki za pomocą inhalatora suchego proszku zwiększało się liniowo dla dawek od 12 do 96 µg. Średnio, wydalane było odpowiednio 8% i 25% dawki formoterolu niezmienionego i dawki całkowitej. Na podstawie pomiaru stężeń w osoczu, wykonanych u 12 zdrowych ochotników po podaniu wziewnym pojedynczej dawki wynoszącej 120 µg, ustalono, że średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 10 godzin. Enancjomery (R,R) i (S,S) stanowiły odpowiednio około 40% i 60% dawki leku w postaci niezmienionej wydalonego z moczem. Względny stosunek obu enancjomerów nie zmieniał się w zakresie badanych dawek i nie stwierdzono dowodów na zwiększoną kumulację jednego enancjomeru względem drugiego po podaniu dawek wielokrotnych.

Po podaniu doustnym (40 do 80 µg) leku zdrowym ochotnikom, 6% do 10% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem; do 8% dawki wydalane było w postaci glukuronidu. W sumie 67% doustnej dawki formoterolu jest wydalane z moczem (głównie w postaci metabolitów), a pozostała część dawki jest wydalana z kałem. Klirens nerkowy formoterolu wynosi 150 ml/min.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek: nie badano farmakokinetyki formoterolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek; ponieważ jednak formoterol jest eliminowany głównie

poprzez metabolizm wątrobowy, można się spodziewać zwiększonej ekspozycji u pacjentów z ciężką marskością wątroby.

Dane z badań klinicznych

Ogólnoustrojowa ekspozycja na beklometazonu dipropionian i formoterol podawane w skojarzeniu, porównywano z ekspozycją na każdy ze składników podawany oddzielnie. Nie ma dowodów na występowanie interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych (ogólnoustrojowych) między beklometazonu dipropionianem a formoterolem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące poszczególnych składników produktu leczniczego Fostex Nexthaler, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa oraz badań toksyczności po wielokrotnym podaniu nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi. Profil toksyczności produktu złożonego stanowi odzwierciedlenie profilu toksyczności poszczególnych substancji czynnych. Nie obserwowano nasilenia działań toksycznych ani występowania nieoczekiwanych objawów.

Badania wpływu na reprodukcję, prowadzone na szczurach wykazały, że działanie zależy od dawki. Podawanie dużych dawek beklometazonu dipropionianu wiązało się ze zmniejszeniem płodności u samic oraz zmniejszeniem prawdopodobieństwa zagnieżdżenia zarodka oraz działaniem toksycznym na rozwój zarodka i płodu zwierząt. Wiadomo, że podawanie dużych dawek kortykosteroidów ciężarnym samicom zwierząt, powoduje nieprawidłowy rozwój płodu, w tym rozszczep podniebienia i wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu. Prawdopodobnie działania te, obserwowane po podaniu produktu złożonego zawierającego beklometazonu dipropionian oraz formoterol, są spowodowane przez beklometazonu dipropionian. Działania te stwierdzono jedynie w przypadku dużego ogólnoustrojowego narażenia na aktywny metabolit beklometazonu 17-monopropionian (200 razy większe od oczekiwanego stężenia w osoczu pacjentów). Ponadto, w badaniach na zwierzętach obserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży oraz porodu, co jest związane z tokolitycznym działaniem leków beta₂-sympatykomimetycznych. Działania te były już obserwowane dla wartości stężeń formoterolu w osoczu samic poniżej stężeń spodziewanych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Fostex Nexthaler.

W badaniach genotoksyczności, przeprowadzonych z zastosowaniem skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolem, nie stwierdzono mutagennego działania. Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczego działania proponowanego skojarzenia obu substancji czynnych. Jednakże, dane uzyskane z badań przeprowadzonych na zwierzętach dla każdej z tych substancji, nie wskazują na ryzyko wystąpienia działania rakotwórczego u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna (może zawierać niewielkie ilości białek mleka)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po pierwszym otwarciu saszetki, produkt leczniczy można stosować przez 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Inhalator należy wyjmować z saszetki tylko bezpośrednio przed użyciem.

Przed pierwszym otwarciem saszetki:
Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

Po pierwszym otwarciu saszetki:
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedno opakowanie zawiera 1, 2 lub 3 inhalatory Nexthaler, z których każdy dostarcza 120 inhalacji. Każdy inhalator umieszczony jest w szczelnie zamkniętej saszetce (folii ochronnej) wykonanej z PET/Al/PE (politereftalan etylenu/aluminium/polietylen) lub z PA/Al/PE (poliamid/aluminium/polietylen), w tekturowym pudełku.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Produkt leczniczy Fostex Nexthaler to wielodawkowe urządzenie do inhalacji. Obudowa inhalatora składa się z pojemnika umieszczonego w dolnej jego części, na którym jest okienko, w którym wyświetla się ilość pozostałych inhalacji, oraz połączonego z nim wieczka. Podczas otwierania, wieczko, które również uruchamia mechanizm licznika dawek, odkrywa ustnik, przez który inhalowany jest proszek. Dolna część inhalatora oraz ustnik wykonane są z kopolimeru akrylonitrylowo-butadienowo-styrenowego, natomiast wieczko wykonane jest z polipropylenu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma, Włochy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22765

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.11.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.11.2018