

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Foster NEXThaler 100/6 mikrograma po inhalaciji, prašak inhalata

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna odmjerna doza od 10 mg praška inhalata sadrži:

100 mikrograma beklometazondipropionata i 6 mikrograma formoterolfumarat dihidrata, što odgovara isporučenoj dozi (doza koja izađe iz nastavka za usta) od 81,9 mikrograma beklometazondipropionata i 5,0 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna inhalacija (udah) sadrži 9,9 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata.

Višedozni inhalator sadrži bijeli do gotovo bijeli prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### ASTMA

Foster NEXThaler je indiciran u redovitom liječenju astme kad je prikladno primijeniti kombinirani lijek (inhalacijski kortikosteroid u kombinaciji s dugodjelujućim beta<sub>2</sub>-agonistom):

- u bolesnika u kojih se primjerena kontrola bolesti ne postiže inhalacijskim kortikosteroidima i brzodjelujućim beta<sub>2</sub>-agonistima koji se udišu "po potrebi" ili
- u bolesnika u kojih se bolest već primjereno kontrolira inhalacijskim kortikosteroidima i dugodjelujućim beta<sub>2</sub>-agonistima.

Foster NEXThaler je indiciran u odraslih bolesnika.

## KOPB

Simptomatsko liječenje bolesnika s teškim KOPB-om ( $FEV_1 < 50\%$  od predviđene normalne vrijednosti) i ponovljenim egzacerbacijama u anamnezi, koji imaju značajne simptome unatoč redovitoj terapiji dugodjelujućim bronhodilatatorima.

### 4.2. Doziranje i način primjene

Foster NEXThaler je namijenjen za inhaliranje.

#### Doziranje

##### ASTMA

Foster NEXThaler nije namijenjen za početno liječenje astme. Doziranje Foster NEXThalera je individualno i treba ga prilagoditi težini bolesti. To se treba uzeti u obzir ne samo kad se započinje liječenje kombiniranim lijekovima nego i kad se prilagođava doza. Ako je pojedinom bolesniku potrebna kombinacija doza različita od one u kombiniranom inhalatoru, moraju mu se propisati odgovarajuće doze beta<sub>2</sub>-agonista i/ili kortikosteroida u zasebnim inhalatorima.

Kad se bolesniku formulacija lijeka, koji se distribuira u česticama koje nisu tako sitne, zamjenjuje formulacijom Foster NEXThaler praškom inhalata koji se distribuira u obliku vrlo sitnih čestica, potrebno je prilagoditi dozu. Kad se bolesnicima zamjenjuje prethodno liječenje, potrebno je voditi računa o tome da je preporučena ukupna dnevna doza beklometazondipropionata u Foster NEXThaleru niža od one u trenutno korištenim lijekovima koji sadrže beklometazondipropionat, koji se ne distribuira u obliku vrlo sitnih čestica, te da je treba prilagoditi potrebama pojedinog bolesnika. Međutim, bolesnicima kojima se Foster NEXThaler praškom inhalata zamjenjuje **Foster** stlačeni inhalat, otopina nije potrebno prilagoditi dozu.

Dva su pristupa liječenju:

- A. Terapija održavanja:** Foster NEXThaler se uzima kao redovita terapija održavanja uz posebno, po potrebi, brzodjelujuće bronhodilatatore.
- B. Terapija održavanja i olakšavanje simptoma astme:** Foster NEXThaler se uzima kao redovita terapija održavanja i po potrebi za olakšavanje simptoma astme.

#### **A. Terapija održavanja**

Bolesnicima treba savjetovati da uvijek pri ruci imaju svoje posebne brzodjelujuće bronhodilatatore za hitno olakšavanje simptoma (“rescue use”).

#### ***Preporučene doze u odraslih u dobi od 18 i više godina:***

Jedan ili dva udaha dva puta na dan.

Maksimalna dnevna doza iznosi 4 udaha na dan.

#### **B. Terapija održavanja i olakšavanje simptoma astme**

Bolesnici uzimaju svoju dnevnu dozu Foster NEXThalera kao terapiju održavanja i uz to uzimaju Foster NEXThaler po potrebi za olakšavanje simptoma astme. Bolesnicima treba savjetovati da uvijek pri ruci imaju Foster NEXThaler za hitno olakšavanje simptoma (“rescue use”).

Terapiju održavanja i olakšavanje simptoma Foster NEXThalerom potrebno je razmotriti osobito u bolesnika:

- u kojih astma nije potpuno kontrolirana i potreban im je lijek za olakšavanje simptoma
- s egzacerbacijama astme u prošlosti, koje su zahtijevale medicinsku intervenciju.

U bolesnika koji često uzimaju velik broj udaha Foster NEXThalera po potrebi potreban je pažljiv nadzor nuspojava povezanih s dozom.

***Preporučene doze u odraslih bolesnika od navršениh 18 i više godina:***

Preporučena doza održavanja je 1 inhalacija dva puta na dan (jedan udah ujutro i jedan udah navečer).

Bolesnici trebaju primijeniti 1 dodatni udah po potrebi za olakšavanje simptoma. Ako simptomi uporno traju i nakon nekoliko minuta, potrebno je primijeniti dodatni udah.

**Maksimalna dnevna doza je 8 udaha.**

Bolesnicima koji svakog dana moraju često uzimati udahe zbog hitnog olakšavanja simptoma potrebno je izričito savjetovati da potraže medicinski savjet. Potrebno je napraviti ponovnu procjenu astme i ponovno razmotriti terapiju održavanja.

***Preporučene doze u djece i u adolescenata ispod 18 godina:***

**Sigurnost i djelotvornost Foster NEXThalera u djece i u adolescenata ispod 18 godina starosti nisu ustanovljene. Zbog sigurnosnih razloga, Foster NEXThaler se ne smije koristiti u djece u dobi od 5-11 godina. Dostupni podaci u ovoj dobnoj skupini sažeto su prikazani u dijelovima 5.1. i 5.2. Trenutno dostupni klinički podaci u adolescenata u dobi od 12-17 godina sažeto su prikazani u dijelovima 4.8. i 5.1., međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.**

Bolesnici moraju redovito obavljati kontrolne liječničke preglede, kako bi se doza Foster NEXThalera održavala optimalnom, a može se mijenjati samo po preporuci liječnika. Doza se mora titrirati na najnižu dozu kojom se održava učinkovita kontrola simptoma. Kad se kontrola simptoma uspije održati uz najniže preporučeno doziranje, onda se u sljedećem koraku može ispitati primjena samo inhalacijskih kortikosteroida.

Bolesnicima treba savjetovati svakodnevno uzimanje Foster NEXThalera, čak i kad nemaju simptome.

**KOPB**

***Preporučene doze u odraslih u dobi od 18 i više godina:***

Dva udaha dva puta na dan.

***Posebne skupine bolesnika:***

Nema potrebe prilagođavati dozu u starijih bolesnika.

Nema dostupnih podataka o uporabi Foster NEXThalera u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega (vidjeti dio 5.2.).

## Način primjene

Nexthaler je inhalator koji se aktivira udahom. Pokazalo se da bolesnici s umjerenom i teškom astmom i bolesnici s KOPB-om mogu proizvesti dovoljan inspiracijski protok zraka kako bi se potaknulo oslobađanje doze Nexthalera (vidjeti dio 5.1.). Isporučka Foster NEXThalera pomoću Nexthalera ne ovisi o protoku zraka u rasponu inspiracijskog protoka zraka, koji ova populacija bolesnika može postići kroz inhalator.

Kako bi liječenje bilo uspješno, neophodna je ispravna uporaba inhalatora Nexthaler. Bolesniku treba savjetovati da pažljivo pročita uputu o lijeku i slijedi upute za uporabu opisane u uputi.

Broj doza, koji se prikazuje na prozorčiću na kućištu, neće se smanjiti na zatvaranje poklopca, ako bolesnik nije udahnuo kroz inhalator.

Bolesniku treba savjetovati da otvori poklopac inhalatora samo kad je to potrebno. U slučaju da bolesnik otvori inhalator, ali ne udahne, a poklopac se zatvori, doza se vraća u spremnik s praškom unutar inhalatora; sljedeća se doza može sigurno udahnuti.

Bolesnici bi nakon udisanja trebali isprati usta ili grgljati vodom ili oprati zube (vidjeti dio 4.4.).

## **UPUTE ZA UPORABU INHALATORA NEXTHALER**

Foster NEXThaler je dostupan u dvije veličine inhalatora

- inhalator sa 120 doza
- inhalator sa 180 doza

### **A. Sadržaj pakiranja**

Za informacije o sadržaju pakiranja vidjeti dio 6.5.

**Ako sadržaj pakiranja ne odgovara opisu u dijelu 6.5., vratite svoj inhalator osobi od koje ste ga preuzeli i nabavite novi.**

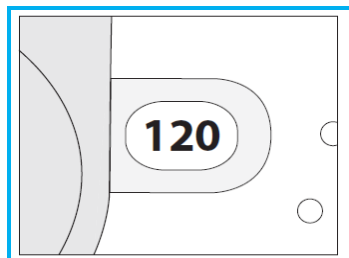
### **B. Opća upozorenja i mjere opreza**

- **Ne** vadite inhalator iz vrećice, ako ga ne namjeravate odmah koristiti.
- Koristite inhalator samo kako je indicirano.
- Inhalator mora biti zatvoren poklopcem sve do primjene doze.
- Kad ne koristite svoj inhalator, čuvajte ga na čistom i suhom mjestu.
- **Ne** pokušavajte rastaviti inhalator Nexthaler ni zbog kojeg razloga.



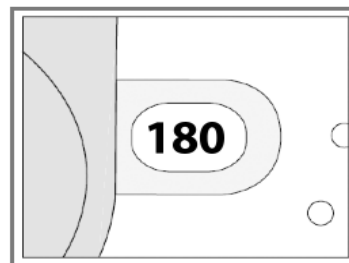
**120**

Kod uporabe inhalatora sa 120 doza



**180**

Kod uporabe inhalatora sa 180 doza

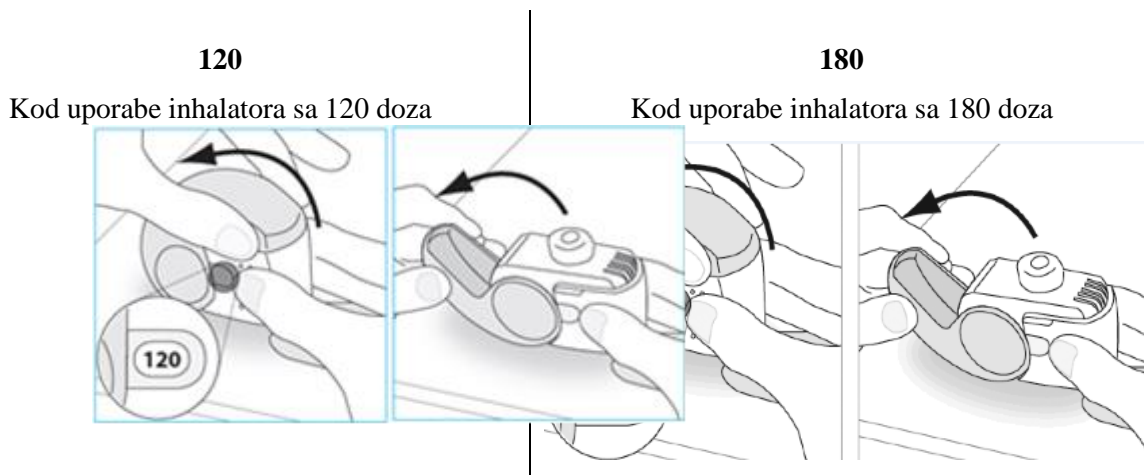


## **E. Kako koristiti inhalator Nexthaler**

- Ako niste sigurni primete li ispravnu dozu, obratite se ljekarniku ili liječniku.
- Ako niste sigurni da li se broj doza smanjio za jedan nakon inhaliranja, pričekajte sljedeću dozu i uzmite je kao uobičajenu. Ne uzimajte dodatnu dozu.

### **E.1. Otvorite**

- 1. Držite čvrsto inhalator u uspravnom položaju.**
- 2. Provjerite broj preostalih doza: bilo koji broj između "1" i "120 ili 180" pokazuje preostale doze.**
  - Ako prozorčić brojača doza pokazuje "0", nema preostalih doza - odložite svoj inhalator i nabavite novi.
- 3. Podignite poklopac do kraja.**



**4. Prije nego udahnете, izdahnете do granice neugode.**

- Ne izdišite kroz inhalator.

**E.2. Udahnете**

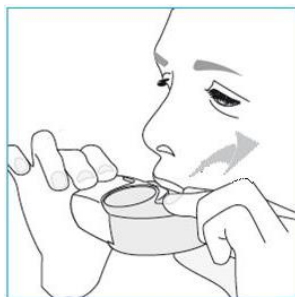
**Kad god je to moguće, stojite ili uspravno sjedite dok udišете.**

**1. Podignite inhalator, prinesite ga ustima i usnama obuhvatite nastavak za usta.**

- Ne pokrivajte otvor za zrak dok držite inhalator.
- Ne udišite kroz otvor za zrak.

**2. Brzo i duboko udahnете kroz usta.**

- Možete osjetiti okus kad uzmete dozu.
- Možete čuti ili osjetiti škljocaj kad uzmete dozu.
- Ne udišite kroz nos.
- Ne odvajajte inhalator od usana tijekom udisanja.

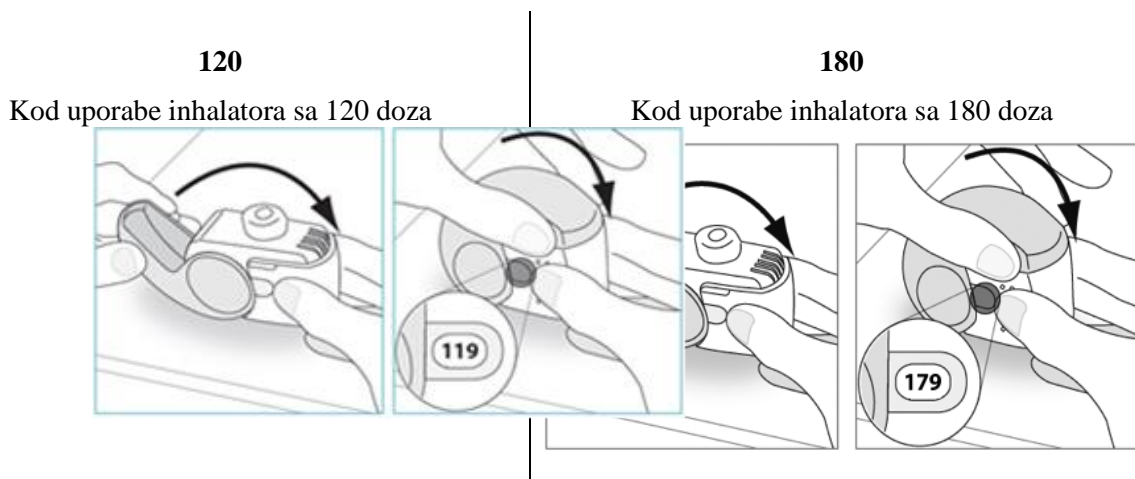


**3. Odvojite inhalator od usta.**

4. **Zadržite dah 5 do 10 sekundi ili do granice neugode.**
5. **Polako izdahnite.**
  - Ne izdišite kroz inhalator.

### **E.3. Zatvorite**

1. **Postavite svoj inhalator opet u uspravni položaj i potpuno spustite poklopac.**
2. **Provjerite da li se broj doza smanjio za jedan.**



3. **Ako trebate uzeti drugu dozu, ponovite korake E.1. do E.3.**

### **F. Čišćenje**

- Obično nije potrebno čistiti svoj inhalator.
- Ako je to neophodno, nakon uporabe možete očistiti svoj inhalator suhom krpicom ili ubrusom.
  - Ne čistite svoj inhalator vodom ili nekom drugom tekućinom. Inhalator mora biti suh.

### **G. Čuvanje i odlaganje**

Za informacije o uvjetima čuvanja i uputama za odlaganje vidjeti dijelove 6.4. i 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**



Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Kad se prestaje s liječenjem, preporučuje se postupno ukidanje doze; liječenje se ne smije naglo prekinuti.

Liječenje astme treba normalno provoditi prema postupnom programu te pratiti odgovor bolesnika klinički i pomoću testova funkcije pluća.

Ako bolesnici smatraju liječenje nedjelotvornim, moraju potražiti liječničku pomoć. Povećana uporaba bronhodilatatora za hitno olakšavanje simptoma ukazuje na pogoršanje osnovne bolesti pa zahtijeva ponovnu procjenu terapije astme. Iznenadno i progresivno pogoršanje u kontroli astme može ugroziti život bolesnika pa ga treba hitno podvrgnuti liječničkom pregledu. Treba pažljivo razmotriti da li je potrebno povećati dozu kortikosteroida, bilo inhalacijskih ili peroralnih, ili primijeniti antibiotike u slučaju sumnje na infekciju.

Bolesnicima ne treba uvoditi terapiju Foster NEXThalerom tijekom egzacerbacija bolesti ili u slučaju značajnog ili akutnog pogoršanja astme. Tijekom liječenja Foster NEXThalerom mogu nastupiti ozbiljni štetni događaji povezani s astmom te egzacerbacije bolesti. Bolesnicima treba savjetovati da nastave s liječenjem, ali da potraže liječničku pomoć, ako se simptomi astme ne mogu kontrolirati ili se pogoršavaju nakon uvođenja terapije Foster NEXThalerom.

Kao i kod primjene druge inhalacijske terapije, nakon primjene doze može nastupiti paradoksalni bronhospazam s naglim pogoršanjem piskanja u plućima, kašljem i nedostatkom zraka. U tom se slučaju odmah mora primijeniti terapija brzodjelujućim inhalacijskim bronhodilatatorima. Primjenu Foster NEXThalera treba odmah prekinuti, a bolesnika se mora pregledati, te po potrebi uvesti alternativno liječenje.

Foster NEXThaler se ne primjenjuje kao početni lijek u liječenju astme.

Za liječenje akutnih napada astme, bolesnicima treba savjetovati da uz sebe uvijek imaju kratkodjelujući bronhodilatator bilo Foster NEXThaler (za bolesnike koji uzimaju Foster NEXThaler kao terapiju održavanja i za olakšavanje simptoma), bilo posebno brzodjelujuće bronhodilatatore (za bolesnike koji uzimaju Foster NEXThaler samo kao terapiju održavanja).

Bolesnike treba podsjetiti da Foster NEXThaler uzimaju svaki dan onako kako im je propisano, čak i kad nemaju simptome. U slučaju pojave simptoma astme, Foster NEXThaler treba udahnuti za olakšavanje, ali Foster NEXThaler nije namijenjen redovitoj profilaktičkoj primjeni, na primjer prije tjelovježbe. Za takvu primjenu potrebno je razmotriti uporabu posebnog brzodjelujućeg bronhodilatatora.

Kad simptomi astme napokon budu pod kontrolom, treba razmotriti mogućnost postupnog smanjivanja doze Foster NEXThalera. Za vrijeme smanjivanja doze važno je da bolesnik dolazi na redovite preglede. Foster NEXThaler treba primjenjivati u najmanjoj učinkovitoj dozi (vidjeti dio 4.2.).

#### **Pneumonija u bolesnika s KOPB-om**

U bolesnika s KOPB-om koji su primali inhalacijske kortikosteroide zabilježeno je povećanje incidencije pneumonije, uključujući pneumoniju koja je zahtijevala bolničko liječenje. Postoje neki pokazatelji povećanog rizika od pneumonije s povećanjem doze steroida, ali to se nije uvjerljivo dokazalo u svim ispitivanjima.

Ne postoje uvjerljivi klinički dokazi o razlikama u veličini rizika za pneumoniju između pojedinih inhalacijskih kortikosteroida unutar te skupine.

Liječnici moraju pažljivo pratiti mogući razvoj pneumonije u bolesnika s KOPB-om s obzirom da se kliničke manifestacije tih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacije KOPB-a.

Čimbenici rizika za pneumoniju u bolesnika s KOPB-om uključuju aktivne pušače, stariju dob, niski indeks tjelesne mase (BMI) i teški oblik KOPB-a.

Inhalacijski kortikosteroidi mogu imati sustavne učinke, osobito kad se propisuju u visokim dozama tijekom duljeg razdoblja. Pojava takvih učinaka manje je vjerojatna nego kod primjene peroralnih kortikosteroida. Mogući sustavni učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidni izgled, supresiju nadbubrežne žlijezde, usporenje rasta u djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustoće kostiju, kataraktu, glaukom i rjeđe, niz psiholoških učinaka i učinaka na ponašanje, uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (osobito u djece). Stoga je važno da se doza inhalacijskog kortikosteroida titrira na najnižu dozu kojom se može održati djelotvorna kontrola astme.

Produljeno liječenje bolesnika visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida može dovesti do supresije nadbubrežne žlijezde i akutne adrenalne insuficijencije. Osobit rizik postoji u djece i adolescenata mlađih od 16 godina koji udišu doze beklometazonpropionata veće od preporučenih. Situacije koje potencijalno mogu izazvati akutnu adrenalnu krizu uključuju traumu, kirurški zahvat, infekciju ili naglo smanjenje doze. Simptomi kojima se to stanje očituje tipično su nejasni i mogu uključivati anoreksiju, bol u trbuhu, gubitak tjelesne težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, hipotenziju, smanjenu razinu svijesti, hipoglikemiju i napadaje. Treba razmotriti mogućnost zaštite bolesnika tijekom razdoblja stresa ili elektivnog operativnog zahvata dodavanjem sistemske terapije kortikosteroidima.

U bolesnika koji umjesto peroralnih kortikosteroida počinju koristiti inhalacijske kortikosteroide i dalje postoji rizik od smanjene rezerve nadbubrežne žlijezde tijekom duljeg razdoblja. Taj rizik može biti prisutan i u bolesnika kojima je bilo potrebno hitno dati visoku dozu kortikosteroida ili oni koji su dulje vrijeme uzimali terapiju inhalacijskim kortikosteroidima u visokim dozama. Mogućnost zaostalog oštećenja nadbubrežne žlijezde uvijek treba imati na umu u hitnim slučajevima i prilikom elektivnih zahvata, koji će vjerojatno izazvati stres, pa treba razmotriti primjenu primjerene terapije kortikosteroidima. U slučaju opsežnog oštećenja nadbubrežne žlijezde, prije elektivnih postupaka treba potražiti savjet specijalista.

Foster NEXThaler treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s aktivnom ili latentnom plućnom tuberkulozom te gljivičnim i virusnim infekcijama dišnih putova.

Foster NEXThaler treba primjenjivati s oprezom (što može uključivati i liječnički nadzor) u bolesnika s oštećenjem srca, srčanim aritmijama, osobito atrioventrikularnim blokom trećeg stupnja i tahiaritmijama, idiopatskom subvalvularnom stenozom aorte, hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom, ishemijskom bolešću srca, teškim zatajenjem srca, teškom arterijskom hipertenzijom i aneurizmom.

Savjetuje se oprez i pri liječenju bolesnika s potvrđenim produljenim ili sumnjom na produljeni QTc interval, bilo da je urođen ili prouzročen lijekovima (QTc > 0,44 sekunde). Sam formoterol može izazvati produljenje QTc intervala.

Oprez pri primjeni Foster NEXThalera potreban je i u bolesnika s tireotoksikozom, šećernom bolešću, feokromocitomom i neliječenom hipokalijemijom.

Potencijalno teška hipokalijemija može biti posljedica liječenja beta<sub>2</sub>-agonistima. Osobit se oprez savjetuje u slučaju teške astme, jer hipoksija može pojačati taj učinak. Hipokalijemija se može pogoršati i istodobnim liječenjem drugim lijekovima koji mogu izazvati hipokalemiju, kao što su derivati ksantina, steroidi i diuretici (vidjeti dio 4.5.). Opres se savjetuje i u slučaju nestabilne astme, kad se znaju primjenjivati brojni bronhodilatatori za „spašavanje“. U takvim se slučajevima preporučuje nadzirati razinu kalija u serumu.

Inhalacijska primjena formoterola može povisiti razinu glukoze u krvi. Stoga razinu glukoze u krvi u bolesnika sa šećernom bolešću treba strogo nadzirati.

Ako se planira anestezija halogeniranim anestheticima, primjena Foster NEXThalera mora se obustaviti najmanje 12 sati prije početka anestezije, jer postoji rizik od srčanih aritmija.

Bolesnicima treba savjetovati da nakon udisanja propisane doze isperu usta ili grgljaju vodom ili operu zube, kako bi se smanjio rizik od nastanka orofaringealne gljivične infekcije i disfonije.

Lijek sadrži laktozu. Laktoza sadrži male količine proteina mlijeka, koji mogu izazvati alergijske reakcije. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### Poremećaj vida

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### ***Farmakokinetičke interakcije***

Beklometazondipropionat se vrlo brzo metabolizira pomoću enzima esteraza.

Beklometazon je manje ovisan o metabolizmu putem CYP3A od nekih drugih kortikosteroida te općenito, interakcije nisu vjerojatne; međutim, ne može se isključiti mogućnost sistemskih učinaka prilikom istodobne primjene jakih CYP3A inhibitora (npr. ritonavir, kobicistat) te se stoga prilikom upotrebe takvih lijekova preporučuje opres i odgovarajući nadzor.

#### ***Farmakodinamičke interakcije***

U bolesnika s astmom treba izbjegavati primjenu beta-blokatora (uključujući kapi za oči). Ako se beta-blokatori primjenjuju s razlogom, učinak formoterola bit će smanjen ili poništen.

Primjena drugih beta-adrenergičkih lijekova može imati potencijalno aditivan učinak, pa je stoga potreban opres kad se teofilin ili drugi beta-adrenergički lijekovi propisuju istodobno s formoterolom.

Istodobno liječenje kinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, fenotiazinima, određenim antihistaminicima (npr. terfenadinom), inhibitorima monoaminooksidaze i tricikličkim antidepressivima može produljiti QTc interval i povećati rizik od nastanka ventrikularnih aritmija.

Osim toga, levodopa, L-tiroksin, oksitocin i alkohol mogu smanjiti toleranciju srca prema beta<sub>2</sub>-simpatomimeticima.

Istodobno liječenje inhibitorima monoaminooksidaze, uključujući lijekove sa sličnim svojstvima, kao što su furazolidon i prokarbazin, može izazvati reakcije preosjetljivosti.

Postoji povećan rizik od aritmija u bolesnika koji istodobno primaju anesteziju halogeniranim ugljikovodicima.

Istodobno liječenje derivatima ksantina, steroidima ili diureticima može povećati mogućnost razvoja hipokalijemije prouzročene djelovanjem beta<sub>2</sub>-agonista (vidjeti dio 4.4.). Hipokalijemija može pojačati predispoziciju za razvoj aritmija u bolesnika liječenih glikozidima digitalisa.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Plodnost

Nema podataka za ljude. U ispitivanjima na štakorima, prisutnost beklometazondipropionata u visokim dozama u kombinaciji bila je povezana sa smanjenom plodnošću ženki i embriotoksičnošću (vidjeti dio 5.3.).

##### Trudnoća

Nema relevantnih kliničkih podataka o uporabi Foster NEXThalera u trudnica. Ispitivanja na životinjama u kojima se koristila kombinacija beklometazondipropionata i formoterola pokazala su da postoji reproduktivna i fetalna toksičnost nakon sustavne izloženosti visokim dozama (vidjeti dio 5.3.). Poznato je da visoke doze kortikosteroida primijenjene na skotnim ženkama uzrokuju poremećaje fetalnog razvoja uključujući rascjep nepca i usporeni intrauterini rast. Zbog tokolitičkog djelovanja beta<sub>2</sub>-simpatomimetičkih lijekova, potrebna je osobita skrb u razdoblju neposredno prije poroda. Formoterol se ne smije preporučiti za uporabu tijekom trudnoće, osobito pri kraju trudnoće ili tijekom poroda, osim ako nema nikakve druge (sigurnije) alternative.

Primjenu Foster NEXThalera tijekom trudnoće treba razmotriti samo ako očekivana korist od njegove primjene nadmašuje potencijalne rizike.

##### Dojenje

Nema relevantnih kliničkih podataka o uporabi Foster NEXThalera u dojilja.

Premda nema dostupnih podataka iz ispitivanja na životinjama, razumno je pretpostaviti da se beklometazondipropionat, kao i ostali kortikosteroidi, izlučuje u mlijeko.

Premda nije poznato izlučuje li se formoterol u majčino mlijeko u ljudi, otkriven je u mlijeku ženki životinja.

Primjena Foster NEXThalera u dojilja može se razmotriti ako očekivana korist od njegove primjene nadmašuje potencijalne rizike. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja Foster NEXThalera, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Foster NEXThaler ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

Najčešća nuspojava je tremor. U kliničkom ispitivanju Foster NEXThalera u trajanju od 12 tjedana, tremor je bio opažen samo uz primjenu najviših doza (2 udaha dva puta na dan), najčešće se pojavljivao na početku liječenja i bio je blagog intenziteta. Nijedan se bolesnik nije povukao iz ispitivanja zbog pojave tremora.

### Iskustvo iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s astmom

Sigurnost Foster NEXThalera bila je procijenjena u kliničkim ispitivanjima kontroliranimi placebom i aktivnim komparatorom u kojima je 719 bolesnika u dobi od 12 godina i više, s astmom razne težine, bilo izloženo lijeku. Incidencija nuspojava u tablici niže odnosi se na bolesnike s astmom u dobi od 12 godina i više i temelji se na nalazima o sigurnosti primjene u dva glavna klinička ispitivanja, u kojima se Foster NEXThaler primjenjivao u dozama preporučenima u ovom Sažetku opisa svojstava lijeka tijekom razdoblja od 8 do 12 tjedana. Nisu bili opaženi nikakvi psihijatrijski poremećaji u kliničkim ispitivanjima Foster NEXThalera, ali uključeni su u tablicu kao mogući učinak klase inhalacijskih kortikosteroida.

Nuspojave povezane s beklometazondipropionatom i formoterolom primijenjenima u obliku fiksne kombinacije (Foster NEXThaler) navedene su niže prema klasifikaciji organskih sustava. Učestalosti se definiraju kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Nuspojava</b>	<b>Učestalost</b>
Infekcije i infestacije	pneumonija (u bolesnika s KOPB-om)	često
	nazofaringitis	manje često
	oralna kandidijaza	manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipertrigliceridemija	manje često
Psihijatrijski poremećaji	psihomotorna hiperaktivnost, poremećaji spavanja, anksioznost, depresija, agresivnost, promjene ponašanja (pretežno u djece)	učestalost nepoznata
Poremećaji oka	zamućen vid (vidjeti također dio 4.4.)	učestalost nepoznata
Poremećaji živčanog sustava	tremor	često
	glavobolja	manje često
Srčani poremećaji	tahikardija	manje često
	sinusna bradikardija	manje često
	angina pectoris	manje često
	ishemija miokarda	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	nadraženost grla, egzacerbacija astme	manje često
	dispneja	manje često
	orofaringealna bol	manje često

	disfonija	manje često
	kašalj	manje često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	manje često
	razdražljivost	manje često
Pretrage	elektrokardigrafsko produljenje QT intervala	manje često
	sniženi slobodni kortizol u mokraći	manje često
	sniženi kortizol u krvi	manje često
	povišeni kalij u krvi	manje često
	povišena glukoza u krvi	manje često
	elektrokardiografski slaba progresija r-vala	manje često

Među opaženim nuspojavama, one koje se tipično povezuju s formoterolom su: tremor, glavobolja, tahikardija, sinusna bradikardija, angina pektoris, ishemija miokarda, produljenje QT intervala.

Među opaženim nuspojavama, one koje se tipično povezuju s beklometazondipropionatom su: nazofaringitis, oralna kandidijaza, disfonija, nadraženost grla, razdražljivost, sniženi slobodni kortizol u mokraći, sniženi kortizol u krvi, povišena glukoza u krvi.

Dodatne nuspojave koje nisu opažene u kliničkom iskustvu s Foster NEXThalerom, ali se tipično povezuju s inhalacijskom primjenom beklometazondipropionata su druge gljivične infekcije usne šupljine i pneumonija. Tijekom terapije inhalacijskim kortikosteroidima povremeno su zabilježeni poremećaji osjeta okusa.

Vidjeti dio 4.4. za mjere minimizacije pojave gljivičnih infekcija usne šupljine, oralne kandidijaze i disfonije.

Među sustavne učinke inhalacijskih kortikosteroida (npr. beklometazondipropionata), koji mogu nastati osobito kad se primjenjuju u visokim dozama tijekom duljeg razdoblja, ubrajaju se Cushingov sindrom, Cushingoidni izgled, supresija nadbubrežne žlijezde, smanjenje mineralne gustoće kostiju, usporenje rasta u djece i u adolescenata, katarakta i glaukom (vidjeti također dio 4.4.).

Dodatne nuspojave koje nisu opažene u kliničkom iskustvu s Foster NEXThalerom u terapijskim dozama, ali su tipično povezane s primjenom beta<sub>2</sub>-agonista, kao što je formoterol, su palpitacije, atrijska fibrilacija, ventrikularne ekstrasistole, tahiaritmija, potencijalno ozbiljna hipokalijemija i povišenje/sniženje krvnog tlaka. Nesanica, omaglica, nemir i anksioznost povremeno su zabilježene tijekom inhalacijske terapije formoterolom. Formoterol također može izazvati mišićne grčeve i mialgiju. Zabilježene su reakcije preosjetljivosti koje uključuju osipe, urtikariju, pruritus i eritem te edem očiju, lica, usana i grla (angioedem).



Kao i kod primjene drugih inhalacijskih lijekova, može nastupiti paradoksalni bronhospazam s pojačanim piskanjem pri disanju, kašljem i nedostatkom zraka neposredno nakon primjene doze (vidjeti također dio 4.4.).

### ***Pedijatrijska populacija***

Dostupni farmakokinetički podaci ne podržavaju sigurnost primjene Foster NEXThalera u djece u dobi od 5-11 godina. Klinički podaci za adolescente u dobi od 12-17 godina starosti su ograničeni (vidjeti dijelove 4.2., 5.1. i 5.2.). U randomiziranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana u odraslih i u adolescenata, 162 adolescenta u dobi od 12 do 17 godina, s umjerenom do teškom astmom primalo je Foster NEXThaler ili odgovarajuću formulaciju u obliku stlačenog inhalata, otopine u dozi od 1 ili 2 udaha dva puta na dan; učestalost, vrsta i težina nuspojava na lijek u adolescenata nisu se razlikovale od onih u odraslih.

### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9. Predoziranje**

Najviša preporučena doza Foster NEXThalera kod jednokratne primjene su 2 udaha. U bolesnika s astmom ispitana je doza od četiri kumulativna udaha Foster NEXThalera (primijenjeno je ukupno 400 mikrograma beklometazondipropionata i 24 mikrograma formoterola kao jedna doza). Kumulativna doza nije imala abnormalni, klinički značajan učinak na vitalne znakove i nisu opažene ni ozbiljne, a niti teške nuspojave (vidjeti također dio 4.8.).

Za formulaciju stlačeni inhalat, otopina, ispitana je doza od do dvanaest kumulativnih udaha (ukupna doza beklometazondipropionata od 1200 mikrograma i formoterola 72 mikrograma) u bolesnika s astmom. Kumulativna doza nije imala abnormalni učinak na vitalne znakove, a nisu opažene niti ozbiljne odnosno teške nuspojave.

Prevelike doze formoterola mogu izazvati učinke tipične za beta<sub>2</sub>-adrenergičke agoniste: mučninu, povraćanje, glavobolju, tremor, somnolenciju, palpitacije, tahikardiju, ventrikularne aritmije, produljenje QTc intervala, metaboličku acidozu, hipokalijemiju, hiperglikemiju.

U slučaju predoziranja formoterolom, indicirana je potporna i simptomatska terapija. Teški slučajevi moraju se hospitalizirati. U obzir dolazi primjena kardioselektivnih beta-adrenergičkih blokatora, ali samo uz izuzetan oprez budući da primjena beta-adrenergičkih blokatora može izazvati bronhospazam. Treba kontrolirati razinu kalija u serumu.

Akutna inhalacija doza beklometazondipropionata, koje su veće od preporučenih, može dovesti do privremene supresije nadbubrežne žlijezde. U tom slučaju nije potrebna hitna intervencija, jer će se funkcija nadbubrežne žlijezde povratiti u roku od nekoliko dana, kako se potvrdilo mjerenjima kortizola u plazmi. U tih bolesnika treba nastaviti liječenje dozama koje su dovoljne za kontrolu astme.

Kronično predoziranje inhaliranim beklometazondipropionatom: rizik od supresije nadbubrežne žlijezde (vidjeti dio 4.4.). U tom slučaju možda će biti neophodno nadzirati rezervu nadbubrežne žlijezde. Liječenje treba nastaviti dozom dovoljnom za kontrolu astme.

Jednokratne doze veće od terapijskih do 800 mikrograma beklometazondipropionata i 48 mikrograma formoterola, primijenjene putem Foster NEXThalera, općenito su sigurne i dobro se podnose.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova, Kombinacije adrenergika s kortikosteroidima ili drugim lijekovima.

ATK oznaka: R03AK08.

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Foster NEXThaler sadrži beklometazondipropionat i formoterol u formulaciji suhog praška koji se raspršuje u vrlo sitni aerosol, uz prosječni srednji aerodinamički promjer mase aerosola (MMAD) od 1,4-1,5 mikrometara i istodobnim odlaganjem obje komponente. Čestice aerosola Foster NEXThalera u prosjeku su puno manje od čestica koje se dobivaju iz formulacija koje ne sadrže vrlo fine čestice.

Ispitivanje odlaganja radiografski označenog lijeka u odraslih bolesnika s astmom pokazalo je da se veliki udio lijeka (prema procjeni, 42% nominalne doze) odlaže u plućima, uz homogeno odlaganje u dišnim putovima. Ove značajke isporuke lijeka podupiru primjenu niske doze kortikosteroida s pojačanim lokalnim farmakodinamičkim učincima, za koje se pokazalo da su istovjetni odgovarajućem stlačenom inhalatu, otopini (vidjeti *Klinička djelotvornost i sigurnost*).

Dvije djelatne tvari u Foster NEXThaleru imaju različite mehanizme djelovanja. Ono što im je zajedničko s drugim kombinacijama inhalacijskih kortikosteroida i beta<sub>2</sub>-agonista aditivni su učinci u smislu smanjenja egzacerbacije astme.

#### ***Beklometazondipropionat***

Beklometazondipropionat primijenjen inhalacijski u preporučenim dozama ima glukokortikoidno protuupalno djelovanje u plućima, što dovodi do smanjenja simptoma i egzacerbacije astme uz manje nuspojave nego kod sistemske primjene kortikosteroida.

#### ***Formoterol***

Formoterol je selektivni beta<sub>2</sub>-adrenergički agonist koji izaziva relaksaciju glatkog mišićja bronha u bolesnika s reverzibilnom opstrukcijom dišnih putova. Bronhodilatacijski učinak nastupa brzo, u roku od 1-3 minute nakon udisanja, a traje 12 sati nakon primjene doze.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost dvije komponente praška inhalata Foster NEXThaler procijenjena je u tri zasebna ispitivanja u usporedbi s formulacijom 100/6 mikrograma stlačeni inhalat, otopina u bolesnika s umjerenom do teškom perzistentnom astmom. Općenito se očekuje da će djelotvornost ove dvije inhalacijske tvari biti istovjetna onoj u kliničkoj praksi, kad se primjenjuju i 1 i 2 udaha dva puta na dan.

U jednom je ispitivanju primarni cilj bio procjena djelotvornosti inhalacijske kortikosteroidne komponente mjerene po bronhodilataciji (FEV<sub>1</sub> prije doze). Klinički značajno poboljšanje u FEV<sub>1</sub> prije doziranja bilo je opaženo u 696 bolesnika s umjerenom do teškom simptomatskom astmom na kraju 3 mjeseca liječenja, u usporedbi s početnim vrijednostima, uz 1 udah dva puta na dan i 2 udaha dva puta na dan obje formulacije. Opaženo je srednje povećanje od najmanje 250 ml. Nije bilo klinički važne razlike



u FEV<sub>1</sub> prije doziranja između praška inhalata Foster NEXThaler i stlačenog inhalata, otopine niti pri jednoj dozi. Za jutarnji PEF, opažen je značajan odgovor ovisan o dozi. Statistička značajnost ovisnosti odgovora o dozi u FEV<sub>1</sub> prije doziranja nije postignuta. Mjerenja kontrole astme, kao što su rezultati mjerenja jutarnjih i večernjih simptoma astme i postotka dana bez simptoma, značajno su se poboljšavali tijekom pa sve do kraja liječenja, u donosu na početne vrijednosti, osobito za dvije visoke doze obje formulacije.

U drugom ispitivanju, primarni je cilj bila procjena djelotvornosti dugodjelujućeg beta<sub>2</sub>-agonista kao komponente Foster NEXThalera. U tom je ispitivanju bronhodilatacija mjerena na početku i do 12 sati nakon jednokratne primjene doze serijskim spirometrijskim procjenama FEV<sub>1</sub> (FEV<sub>1</sub> AUC za najmanje 80% trajanja djelovanja formoterola). U usporedbi s placebom, Foster NEXThaler, u dozama od jednog udaha i četiri udaha obje djelatne tvari, značajno je poboljšao FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12</sub>. Obje doze praška inhalata Foster NEXThaler bile su neinferiorne odgovarajućim dozama formulacije stlačenog inhalata, otopine. Za obje formulacije potvrđen je statistički značajan odgovor ovisan o dozi između najniže i najviše doze.

U trećem ispitivanju, nakon 4 tjedna uvodne terapije s fiksnom kombinacijom stlačenog inhalata, otopine beklometazondipropionata/formoterola, u dozi od 1 udaha dva puta na dan, 755 bolesnika s kontroliranom astmom bilo je randomizirano u skupine liječene 8 tjedana s istim inhalatorom, s praškom inhalata Foster NEXThaler ili praškom inhalata beklometazondipropionata od 100 mikrograma po dozi, koji su se svi davali u dozi od 1 udaha dva puta na dan. Primarni cilj ispitivanja bila je promjena u srednjoj vrijednosti jutarnjeg ekspiracijskog protoka (PEF) u odnosu na početne vrijednosti, tijekom cijelog razdoblja liječenja. Nakon 8 tjedana liječenja, nije bilo razlike u primarnom ishodu između dva kombinirana inhalatora (fiksne kombinacije). Oba su bila značajno bolja od monoterapije beklometazondipropionatom. Nisu pronađene razlike između ta dva kombinirana inhalatora u mjerama simptoma, kao što su rezultat na upitniku o kontroli astme i broj dana bez uzimanja lijeka za brzo olakšavanje simptoma.

Otvoreno placebom kontrolirano ispitivanje bilo je provedeno kako bi se potvrdilo da dob bolesnika, bolest i težina bolesti ne utječu na inspiracijski protok koji bi se mogao stvoriti kroz inhalator Nexthaler te da se isporuka lijeka iz inhalatora može postići u svih bolesnika. Primarni ishod ispitivanja bio je postotak bolesnika u svakoj dobnoj skupini i skupini po težini bolesti koji mogu aktivirati inhalator. U ispitivanju je sudjelovalo 89 bolesnika u dobi od 5 do 84 godine, uključujući one s umjerenom i teškom astmom (FEV<sub>1</sub> > 60% odnosno ≤ 60% predviđenog) te bolesnike s umjerenim i teškim KOPB-om (FEV<sub>1</sub> ≥ 50% odnosno < 50% predviđenog). Svi bolesnici, neovisno o dobi, bolesti i težini bolesti, mogli su stvoriti dovoljan inspiracijski protok za aktiviranje inhalatora Nexthaler.

U dodatnom otvorenom placebom kontroliranom ispitivanju, procjenom inspiracijskog profila kroz Foster NEXThaler dokazalo se da bolesnici s blagim do teškim KOPB-om, bez obzira na njihova funkcionalna ograničenja, učinkovito mogu aktivirati i koristiti inhalator.

#### Pedijatrijska populacija

Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci o primjeni Foster NEXThalera u djece u dobi od 5-11 godina. U usporedbi s ekvivalentnom dozom odobrenih lijekova sa slobodnom kombinacijom koji sadrže bezvodni beklometazondipropionat (BDA) i formoterol (FF), primjena jedne doze eksperimentalne formulacije s fiksnom dozom koja sadrži iste ekstra fine djelatne tvari kao Foster NEXThaler, ali kod primjene niže doze (50 µg BDP i 6 µg FF), rezultirala je znatno većom sistemskom bioraspoloživosti za obje komponente (vidjeti dio 5.2.).

Ova veća sistemaska dostupnost povezana je sa statistički značajnim smanjenjem kalija u plazmi (točka procjene 0,94, 95%CI [0,92; 0,96]) i porastom vremenski prosječnog broja otkucaja srca (točka procjene

1,06, 95%CI [1,01; 1,10]). Štoviše, uočen je trend prema suzbijanju kortizola i povećanju vrijednosti glukoze u urinu u djece u testnoj skupini u usporedbi s referentnim liječenjem. U adolescenata su dobiveni samo ograničeni podaci.

U randomiziranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 3 mjeseca, 162 ispitanika u dobi od 12-17 godina s dijagnozom umjerene do teške astme, primalo je ili Foster NEXThaler ili istovjetnu formulaciju stlačenog inhalata, otopine u dozi od 1 ili 2 udaha dva puta na dan. Promjena u FEV<sub>1</sub> prije doziranja na kraju liječenja bila je veća u adolescenata nego u odraslih. Vidjeti također dijelove 4.2., 4.8. i 5.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### ***Beklometazondipropionat***

Beklometazondipropionat je prolijek sa slabim afinitetom vezanja na glukokortikoidne receptore, koji se hidrolizira pomoću enzima esteraza do aktivnog metabolita beklometazon-17-monopropionata, koji ima jače topikalno protuupalno djelovanje nego prolijek beklometazondipropionat.

### Apsorpcija, distribucija i biotransformacija

Udahnuti beklometazondipropionat brzo se apsorbira kroz pluća; prije apsorpcije postoji opsežna konverzija u aktivni metabolit beklometazon-17-monopropionat putem enzima esteraza, koje su prisutne u većini tkiva. Sistemska raspoloživost aktivnog metabolita rezultat je apsorpcije iz pluća i apsorpcije progutane doze iz probavnog sustava. Bioraspoloživost progutanog beklometazondipropionata je zanemariva, međutim, zbog predsistemske konverzije u beklometazon-17-monopropionat dio doze se apsorbira kao aktivni metabolit.

Sistemska ekspozicija se otprilike linearno povećava s povećanjem udahnute doze.

Apsolutna bioraspoloživost nakon udisanja fiksne doze iz inhalatora iznosi oko 2% nominane doze nepromijenjenog beklometazondipropionata i 62% nominalne doze beklometazon-17-monopropionata.

Nakon intravenske primjene, raspoloživost beklometazondipropionata i njegovog aktivnog metabolita karakterizirana je visokim klirensom iz plazme (150 odnosno 120 l/sat), uz mali volumen distribucije beklometazondipropionata (20 l) u stanju dinamičke ravnoteže i veću distribuciju njegovog aktivnog metabolita u tkivima (424 l). Metabolička raspoloživost beklometazondipropionata uglavnom (82%) rezultira njegovim aktivnim metabolitom beklometazon-17-monopropionatom.

Vezanje za proteine plazme je umjereno visoko (87%).

### Eliminacija

Izlučivanje putem stolice glavni je put eliminacije beklometazondipropionata, uglavnom u obliku polarnih metabolita. Izlučivanje beklometazondipropionata i njegovih metabolita putem bubrega je zanemarivo. Poluvrijeme terminalne faze eliminacije beklometazondipropionata iznosi 0,5 sati, a beklometazon-17-monopropionata 2,7 sati.

### Posebne populacije

Farmakokinetika beklometazondipropionata u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre nije se ispitivala. Međutim, budući da se beklometazondipropionat jako brzo metabolizira pomoću enzima esteraza prisutnih u crijevnom soku, serumu, plućima i jetri, čime nastaju polarniji produkti beklometazon-21-monopropionat, beklometazon-17-monopropionat i beklometazon, ne očekuje se da će oštećenje jetre utjecati na farmakokinetiku i sigurnosni profil beklometazondipropionata.

Budući da ni beklometazondipropionat niti njegovi metaboliti nisu pronađeni u mokraći, ne očekuje se povećanje sistemske ekspozicije u bolesnika s oštećenjem bubrega.

## **Formoterol**

### Absorpcija i distribucija

Nakon inhalacije, formoterol se apsorbira i preko pluća i iz probavnog sustava. Dio udahnute doze, koji se proguta nakon primjene fiksne doze (MDI) iz inhalatora, može se kretati u rasponu između 60% i 90%. Najmanje 65% progutane doze apsorbira se iz probavnog sustava. Vršne koncentracije nepromijenjenog lijeka u plazmi javljaju se između 0,5 do 1 sata nakon oralne primjene. Vežanje formoterola za proteine plazme iznosi 61-64%, s time da se 34% veže na albumin. U rasponu koncentracija postignutih terapijskim dozama nije bilo zasićenja vežanja. Poluvijek eliminacije utvrđen nakon oralne primjene iznosi 2-3 sata. Apsorpcija formoterola nakon udisanja 12 do 96 µg formoterolfumarata je linearna.

### Biotransformacija

Formoterol se opsežno metabolizira, a glavni put uključuje izravnu konjugaciju na fenolnoj hidroksilnoj skupini. Konjugat glukuronske kiseline nije djelatan. Drugi glavni put uključuje O-demetilaciju nakon koje slijedi konjugacija na fenolnoj 2'-hidroksilnoj skupini. Izoenzimi citokroma P450, CYP2D6, CYP2C19 i CYP2C9, uključeni su u O-demetilaciju formoterola. Čini se da je jetra primarni put metaboliziranja. Formoterol ne inhibira enzime CYP450 u terapijski važnim koncentracijama.

### Eliminacija

Kumulativno izlučivanje formoterola putem mokraće nakon jednokratnog udaha iz inhalatora sa suhim praškom linearno se povećavalo u rasponu doza od 12 do 96 µg. U prosjeku je 8% doze bilo izlučeno nepromijenjeno, a 25% kao ukupni formoterol. Na temelju koncentracija izmjerenih u plazmi 12 zdravih ispitanika nakon jednokratnog udisanja doze od 120 µg, prosječno poluvrijeme terminalne faze eliminacije iznosilo je 10 sati. (R,R)- i (S,S)- enantiomeri činili su oko 40% odnosno 60% nepromijenjenog lijeka izlučenog u mokraći. Relativni udio ta dva enantiomera ostao je konstantan u ispitivanom rasponu doza, a nakon ponovljenog doziranja nije bilo dokaza relativne akumulacije jednog enantiomera u odnosu na drugi.

Nakon oralne primjene (od 40 do 80 µg), 6% do 10% doze nađeno je u nepromijenjenom obliku u mokraći zdravih ispitanika; do 8% doze nađeno je u obliku glukuronida.

Ukupno 67% oralne doze formoterola izluči se mokraćom (uglavnom u obliku metabolita), a ostatak putem stolice. Bubrežni klirens formoterola iznosi 150 ml/min.

### Posebne populacije

Oštećenje jetre/bubrega: farmakokinetika formoterola nije ispitana u bolesnika s oštećenjem jetre ili bubrega.

### Pedijatrijska populacija

U farmakokinetičkim ispitivanjima s jednom dozom u djece s astmom u dobi od 5-11 godina, dvije eksperimentalne pedijatrijske formulacije s fiksnom dozom koje sadrže iste ekstra fine djelatne tvari kao i Foster NEXThaler, ali u nižoj jačini (A: 50 µg BDP i 6 µg FF = 50/6; B: 35 µg BDP i 4 µg FF = 35/4), uspoređeni su s ekvivalentnim dozama odobrenih lijekova sa slobodnom kombinacijom koji sadrže BDA i FF. Zbog odsutnosti aktivnog ugljena utvrđena je samo sistemska izloženost kao mjera sigurnosti. U usporedbi sa slobodnom kombinacijom, BDP/FF 50/6 rezultirao je većom sistemskom izloženošću ( $AUC_0$ ) i vršnim koncentracijama ( $C_{max}$ ) sva tri analita, matičnog spoja BDP, aktivnog metabolita beklometazon-17-monopropionata (B17MP) i formoterola. Naknadno smanjenje jačine doze za oko 30% na BDP/FF 35/4 i dalje je rezultiralo znatno većim  $AUC_0$  B17MP (točka procjene 152,5, 90%CI [141,1; 164,8]), kao i matičnog spoja BDP (točka procjene 188,6, 90%CI [163,8; 217,1]).  $AUC_0$  formoterola bila je unutar, a  $C_{max}$  je malo premašio raspon bioekvivalencije od 80-125%.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Sistemska izloženost kombinaciji beklometazondipropionata i formoterola uspoređena je s pojedinačnim komponentama. Nije bilo dokaza farmakokinetičkih i farmakodinamičkih (sistemskih) interakcija između beklometazondipropionata i formoterola.

Farmakokinetika praška inhalata Foster NEXThaler uspoređena je s farmakokinetikom odgovarajuće formulacije stlačeni inhalat, otopine. Analiza steroidne komponente bila je usmjerena na beklometazon-17-monopropionat, glavni aktivni metabolit beklometazondipropionata.

Sistemska apsorpcija i metabolizam beklometazondipropionata bili su brzi, a  $C_{max}$  bio je postignut 5 minuta nakon doziranja kod oba liječenja, no bio je viši (+ 68 %) kod praška inhalata Foster NEXThaler.  $AUC_t$  bio je oko 3 puta viši nakon inhalacije Foster NEXThalera kroz inhalator Nexthaler u usporedbi sa stlačenim inhalatom, otopinom.  $C_{max}$  beklometazon-17-monopropionata, glavnog aktivnog metabolita, koji čini oko 82% ukupne razine u krvi, bio je postignut u prosjeku nakon 30 minuta uz Nexthaler te nakon 15 minuta uz stlačeni inhalat, otopinu. Koncentracija beklometazon-17-monopropionata u plazmi bila je niža ( $C_{max}$  - 49% i  $AUC_t$  - 29%), nakon inhalacije praška inhalata nego stlačeni inhalat, otopine. Nakon inhalacije Foster NEXThalera kroz inhalator Nexthaler, vršna koncentracija ( $C_{max}$ ) formoterola postignuta je unutar 5 minuta i bila je viša (+ 47 %) za prašak inhalata, dok je ukupna izloženost ( $AUC_t$ ) bila usporediva u te dvije terapije.

U jednom ispitivanju ispitivana je relativna dostava lijeka u pluća uz blokadu ugljenom, kako bi se isključila apsorpcija lijeka iz probavnog sustava, i uporabom odobrene komorice (*engl.* spacer) AeroChamber Plus uz referentni lijek (stlačeni inhalat, otopinu). U tim se uvjetima pokazalo da su Nexthaler i stlačeni inhalat, otopina bili ekvivalentni u pogledu  $AUC_t$  i beklometazon-17-monopropionata i formoterola (omjer prašak inhalata/stlačeni inhalat, otopina i 90%-tni intervali pouzdanosti bili su unutar 80-125%); međutim,  $C_{max}$  beklometazon-17-monopropionata bio je niži (- 38%) nakon inhalacije iz Nexthalera.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci, za pojedine komponente Foster NEXThalera, ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza. Profil toksičnosti ove kombinacije odgovarao je onome pojedinačnih komponenti, bez povećane toksičnosti ili neočekivanih nalaza.

Ispitivanja utjecaja na reproduktivnu funkciju u štakora pokazala su učinke ovisne o dozi. Visoke doze beklometazondipropionata bile su povezane sa smanjenom plodnošću ženki, smanjenim brojem implantacija i embriofetalnom toksičnošću. Poznato je da visoke doze kortikosteroida u gravidnih životinja dovode do poremećaja fetalnog razvoja, uključujući rasejep nepca i usporenje intrauterinog rasta, pa su vjerojatno učinci opaženi nakon davanja kombinacije beklometazondipropionat/formoterol posljedica djelovanja beklometazondipropionata. Ti su učinci bili vidljivi samo nakon visoke sistemske ekspozicije aktivnom metabolitu beklometazon-17-monopropionatu (koncentracija 200 puta veća od one kakva se očekuje u plazmi bolesnika). Osim toga, u ispitivanjima na životinjama opaženo je produljeno trajanje trudnoće i okota, što je učinak koji se može pripisati poznatom tokolitičkom učinku beta<sub>2</sub>-simpatomimetika. Ovi su učinci bili zabilježeni kad su razine formoterola u plazmi gravidnih ženki bile ispod razine koja se očekuje u bolesnika liječenih Foster NEXThalerom.

Ispitivanjima genotoksičnosti kombinacije beklometazondipropionat/formoterol nije se otkrio mutageni potencijal. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti predložene kombinacije. Međutim, podaci o

pojedinoj djelatnoj tvari prikupljeni iz ispitivanja na životinjama ne ukazuju ni na kakav potencijalni rizik od kancerogenog učinka u ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat (sadrži male količine proteina mlijeka)  
magnezijev stearat

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

Nakon prvog otvaranja vrećice, lijek se mora primijeniti unutar 6 mjeseci, ali ne dulje od isteka roka valjanosti.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.  
Inhalator izvaditi iz zaštitne vrećice tek neposredno prije prve uporabe.

Prije prvog otvaranja vrećice:  
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nakon prvog otvaranja vrećice:  
Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Jedna kutija sadrži 1, 2 ili 3 Nexthaler inhalatora od kojih svaki sadrži 1,5 g ili 2,22 g praška inhalata i osigurava 120 ili 180 udaha. Svaki se inhalator nalazi u termički zapečaćenoj zaštitnoj vrećici (od PET/Al/PE - polietilen tereftalat/aluminij/polietilen ili PA/Al/PE - poliamid/aluminij/polietilen materijala).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Foster NEXThaler je višedozni inhalator. Inhalator se sastoji od kućišta u čijem donjem dijelu se nalazi prozorčić na kojem se prikazuje broj preostalih doza i spojenog poklopca. Kad se poklopac otvori pokreće se mehanizam brojanja doza. Ispod poklopca se nalazi nastavak za usta kroz koji se udiše lijek. Donji dio kućišta i nastavak za usta napravljeni su od akrilonitril-butadien-stirena, a poklopac je napravljen od polipropilena.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Gonzagagasse 16/16  
1010 Beč  
Austrija

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-424823653

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

21. srpnja 2017./22. srpnja 2022.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

22. srpnja 2022.