

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FOSTER, 100/6 mikrogrammi/annuses inhalatsiooniaerosool, lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks mõõdetud annus (pihustus) sisaldab:

100 mikrogrammi beklometasondipropionaati ja 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati. See vastab pihustist väljutatud annustele: 84,6 mikrogrammi beklometasondipropionaati ja 5,0 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati.

INN: *Beclomethazonum, formoterolum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsiooniaerosool, lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Astma

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

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

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

Raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ($FEV_1 < 50\%$ eeldatavast normaalsest) ja anamneesis esinevate korduvate ägenemiste sümptomaatiline ravi patsientidel, kellel esinevad märkimisväärsed sümptomid hoolimata regulaarsest ravist pikatoimeliste bronhodilataatoritega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

FOSTER on inhaleerimiseks.

Annustamine

ASTMA

FOSTER ei sobi astmaravi alustamiseks. FOSTER'i komponentide annused on individuaalsed ning neid tuleb kohaldada vastavalt haiguse raskusele. Sellega peab arvestama mitte ainult ravi alustamisel kombineeritud preparaadiga vaid ka annuse kohandamisel. Kui patsient peaks vajama kombineeritud ravi teiste annustega, kui seda on antud inhaleeritavas ravimis, tuleb talle välja kirjutada vajalikus annuses sobiv beeta-2-agonist ja/või kortikosteroid eraldi inhaaleritena.

FOSTER'is sisalduvat beklometasondipropionaati iseloomustab ülipeen osakeste suuruse jaotus, mille tulemusel saadakse parem toimeefekt kui mitte ülipeene beklometasondipropionaadi osakeste suurusega ravimvormides (100 mikrogrammi FOSTER'is sisalduvat ülipeent

beklometasoonidipropionaati on võrdne 250 mikrogrammi beklometasoonidipropionaadiga mitte-ülipeenes ravimvormis). Seetõttu peab FOSTER'iga manustatud beklometasoonidipropionaadi ööpäevane annus olema väiksem kui mitteülipeenes ravimvormis sisalduva beklometasoonidipropionaadi annus.

Sellega peab arvestama juhul, kui patsient viiakse üle beklometasoonidipropionaadi mitteülipeenelt ravimvormilt FOSTER'ile; beklometasoonidipropionaadi annus peab olema väiksem ja kohandatud patsiendi individuaalsetele vajadustele.

Kasutusel on 2 raviviisi:

A. Säilitusravi: FOSTER'it kasutatakse regulaarse säilitusravina ning vajadusel kasutatakse eraldi kiiretoimelist bronhodilataatorit.

B. Säilitusravi ja leevendav ravi: FOSTER'it kasutatakse regulaarse säilitusravina ning vajadusel astma sümptomite leevendamiseks.

A. Säilitusravi

Patsiente tuleb nõustada, et nad kannaksid alati kaasas kiiretoimelist bronhodilataatorit juhuks kui on vaja esmaabi.

Soovitavad annused üle 18-aastastele ja vanematele täiskasvanutele:

1 või 2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Maksimaalne ööpäevane annus on 4 inhalatsiooni.

B. Säilitusravi ja leevendav ravi

Patsiendid kasutavad igapäevaselt FOSTER'i säilitusannust ning vajadusel kasutavad seda astma sümptomite leevendamiseks. Patsiente tuleb nõustada, et nad kannaksid FOSTER'it alati endaga kaasas juhuks kui on vaja esmaabi.

FOSTER'i kasutamist nii säilitusravina kui leevendava ravina tuleks kaaluda patsientide puhul:

- kelle astma ei ole täielikult kontrolli all ja kes vajab pidevalt leevendavaid ravimeid,
- kellel on esinenud astma ägenemist, mis on vajanud meditsiinilist sekkumist.

Patsiente, kes kasutavad FOSTER'it väga sageli, tuleb pidevalt jälgida annusest sõltuvate kõrvaltoimete suhtes.

Soovitavad annused üle 18-aastastele ja vanematele täiskasvanutele:

Soovituslik säilitusannus on 1 inhalatsioon kaks korda ööpäevas (1 inhalatsioon hommikul ja 1 inhalatsioon õhtul).

Sümptomite leevendamiseks peavad patsiendid manustama 1 inhalatsiooniannuse vastavalt vajadusele. Sümptomite püsimise korral mõne minuti möödudes, tuleb manustada lisaannus.

Maksimaalne ööpäevane annus on 8 inhalatsiooni.

Patsientidel, kes vajavad sageli leevendava inhalatsiooni manustamist, tuleb rangelt soovitada pöördumist arsti poole. Nende ravi tuleb ümber hinnata ning kaaluda säilitusravi muutmist.

Soovitavad annused lastele ja alla 18-aastastele noorukitele:

FOSTER'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aastat ei ole veel tõestatud. Puuduvad andmed FOSTER'i kasutamiseks alla 12-aastastel lastel. Andmed ravimi kasutamise kohta 12...17-aastastel noorukitel on piiratud. Seetõttu ei soovitata FOSTER'it lastel ja alla 18-aastastel noorukitel enne vastavate andmete avaldamist kasutada.

Patsiendid peavad regulaarselt arsti külastama, et hoida FOSTER'i annus optimaalsel tasemel ning seda tohib muuta vaid arsti nõuandel. Annus tiitritakse väiksema võimaliku annuseni, mille juures säilib kontroll sümptomite üle. Kui madalaima soovitud annuse juures säilib kontroll astma sümptomite üle, tuleb edasises ravis proovida, kas kontroll astma sümptomite üle säilib ka ainult inhaleeritava kortikosteroidiga.

Patientidele tuleb soovitada FOSTER'i igapäevast kasutamist, isegi kui sümptomid puuduvad.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)

Soovitavad annused üle 18-aastastele ja vanematele täiskasvanutele:

Kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Patsientide erigrupid:

Eakate patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik. FOSTER'i kasutamise kohta neeru- või maksakahjustusega patsientidel andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Et tagada ravimi sihipärane manustamine, tuleb arstil või teistel meditsiinitöötajatel patsienti õpetada, kuidas inhalaatorit korrektselt kasutada. Rõhu all oleva ja annusemõõtjaga varustatud inhalaatori korrektne kasutamine on raviedukuse tagamisel esmatähtis. Patsiendile tuleb selgitada, et ta loeks enne ravimi kasutamist hoolikalt pakendi infolehte ning järgiks seal toodud kasutusjuhiseid.

Enne inhalaatori esmakordset või pärast enam kui 14-päevast kasutamispausi tuleb pihusti korrektse töö tagamiseks üks annus õhku pihustada.

Niikaua kui patsiendil on võimalik, tuleb proovida inhaleerida seistes või istuvas asendis.

Tuleb järgida alltoodud tegevusjuhist:

1. Eemaldage huuliku kaitsekate ja kontrollige kas huulik on puhas ja tolmu- ning mustusevaba ega sisalda mingeid võõrosiseid.
2. Hingake nii sügavalt ja nii aeglaselt välja kui võimalik.
3. Hoidke mahutit vertikaalselt korpus ülespidi ning asetage huuled ümber huuliku. Ärge hammustage huulikut.
4. Hingake samal ajal sügavalt ja aeglaselt suu kaudu sisse. Pärast hingamise algust vajutage inhalaatori ülemisele otsale, et saada täpselt ühte annust.
5. Hoidke hinge kinni nii kaua kui võimalik, lõpuks eemaldage inhalaator suust ja hingake aeglaselt välja. Ärge hingake inhalaatorisse.

Kui tuleb veel üks annus manustada, hoidke inhalaatorit ligikaudu pool minutit vertikaalses asendis, siis korrake tegevusi 2...5.

Pärast kasutamist paigaldage kaitsekork.

OLULINE: Ärge sooritage tegevusi 2...5 liiga kiiresti.

Kui osa gaasi peaks pihustuma inhalaatori ülaosast või suust välja, tuleb kogu protseduuri uuesti alustada punktist 2.

Nõrga käehaardega patsientidel on kergem hoida inhalaatorit mõlema käega. Seega hoitakse inhalaatori ülemist osa mõlema nimetissõrmega ja alumist osa põialdega.

Patient peab pärast inhaleerimist loputama veega suud või kuristama või harjama hambaid (vt lõik 4.4).

Puhastamine

Patsientidele tuleb soovitada lugeda hoolikalt pakendi infolehest puhastamise juhiseid. Inhalaatori regulaarseks puhastamiseks peab patsient eemaldama huuliku katte ning puhastama kuiva lapikesega huulikut väljast ja seest. Nad ei tohi huuliku puhastamiseks kasutada vett ega muid vedelikke.

Patsiendid, kellel on raske ajastada aerosooli väljutamist samaaegse sissehingamisega, võivad kasutada AeroChamber Plus® vahemahutit. Arst, apteeker või õde peaksid nõustama patsienti, kuidas inhalaatorit ja vahemahutit õigesti kasutada ning hooldada; samuti tuleb kontrollida patsientide manustamise tehnikat tagamaks optimaalse koguse inhaleeritava ravimi jõudmise kopsudesse. Seda on võimalik saavutada kasutades AeroChamber Plus®-i, hingates aeglaselt ja sügavalt sisse läbi vahemahuti; see võimaldab annustada ja inhaleerida samaaegselt.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus beklometasoonidipropionaadi, formoteroolfumaraatdihüdraadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

FOSTER'it tuleb ettevaatusega (mis sisaldab monitooringut) kasutada südame rütmihäiretega patsientidel, eriti 3. astme atrioventrikulaarse blokaadi ja tahhüarütmiate (kiire ja/või ebaregulaarne südamerütm), idiopaatilise subvalvulaarse aordikaare stenoosi, hüpertroofilise obstruktiivse kardiomüopaatia, raske südamepuudulikkuse, eriti ägeda müokardiinfarkti, südame isheemiatõve, südame paispuudulikkuse, oklusiivse veresoontehaiguse, eriti arterioskleroosi, arteriaalse hüpertensiooni ja aneurüsmi korral.

Ettevaatus on vajalik ka patsientide ravimisel, kellel on kas kaasasündinud või ravimite poolt tekitatud teadaolev või kahtlustatav QT-intervalli pikenemine ($QT_c > 0,44$ sekundit). Formoterool ise võib tekitada QT-intervalli pikenemist.

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

Ravi beeta-2-agonistidega võib põhjustada potentsiaalselt tõsist hüpokaleemiat. Eriti ettevaatlik tuleb olla raske astma korral, kuna hüpoksia võib hüpokaleemilist toimet süvendada. Hüpokaleemiat võivad potentseerida ka samaaegselt kasutatavad teised hüpokaleemiat indutseerivad ravimid, nt ksantiini derivaadid, steroidid ja diureetikumid (vt lõik 4.5). Ettevaatus on vajalik ka ebastabiilse astma korral, kui kasutatakse mitmeid „hädaabi” bronhodilataatoreid. Sellistes situatsioonides on soovitatav jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Formoterooli sissehingamisel võib suureneda vere glükoosisisaldus. Seetõttu tuleb diabeediga patsiendil vere glükoosisisaldust hoolikalt jälgida.

Kui planeeritakse operatsiooni halogeenitud üldanesteetikumide kasutamisega, tuleb jälgida, et FOSTER'it ei kasutataks vähemalt 12 tundi enne anesteesia algust, kuna esineb risk südame arütmiate tekkeks.

Sarnaselt kõigile teistele kortikosteroidide sisaldavatele inhaleeritavatele ravimitele, tuleb FOSTER'it manustada ettevaatusega aktiivse või latentselt kulgeva kopsutuberkuloosiga patsientidele, hingamisteede seen- ja viirusnakkustega patsientidele.

Soovitatavalt ei tohi lõpetada ravi FOSTER'iga järsult.

Kui patsiendile tundub ravi või selle annus ebapiisav, peab ta pöörduma arsti poole. Suurenenud vajadus täiendava kiiretoimelise bronhilõõgasti järele viitab seisundi halvenemisele ning nõuab astma ravi korrigeerimist. Äkiline ja süvenev astma või krooniline obstruktiivne kopsuhaigus on potentsiaalselt eluohtlikud, mistõttu patsient vajab viivitamatult meditsiinilist abi. Sellisel juhul tuleb kaaluda inhaleeritava kortikosteroidi annuse suurendamist (kas inhaleeritav või suu kaudu manustatav) või infektsiooni kahtluse korral ravi antibakteriaalsete preparaatidega.

Patsiendid ei tohi ravi FOSTER'iga alustada astma ägenemise ajal või kui astma on oluliselt halvenenud või astma sümptomid süvenevad kiiresti. Ravi ajal FOSTER'iga võivad tekkida tõsised astmaga seotud kõrvaltoimed ja ägenemised. Patsientidele tuleb soovitada jätkata ravi FOSTER'iga, kuid kui kontrolli astmasümptomite üle ei saavutata või sümptomid süvenevad, tuleb pöörduda arsti poole.

Nagu kõigi inhaleeritavate ravimite kasutamisel, võib ka vahetult pärast ravimi manustamist tekkida paradoksaalne bronhospasm koos sellega kaasneva vilistava hingamise ja hingeldusega. Seda tuleb ravida otsekohe kiiretoimelise inhaleeritava bronhodilataatoriga. Ravi FOSTER'iga tuleb koheselt katkestada, hinnata patsiendi seisundit ja vajadusel võtta kasutusele alternatiivsed ravimid.

FOSTER ei ole astmaravis esmavaliku ravim.

Ägeda astmahoo raviks tuleb patsientidele soovitada hoida kiiretoimelist bronhilõõgastit alati käepärast; FOSTER'it juhul kui seda kasutatakse nii säilitusraviks kui ka leevendavaks raviks ning eraldi kiiretoimelist bronhodilataatorit juhul kui FOSTER'it kasutatakse vaid säilitusravina.

Patsientidele tuleb rõhutada, et nad kasutaksid FOSTER'it vastavalt arsti ettekirjutusele iga päev, isegi kui haigusnähtumid puuduvad. Leevendava ravimina tuleb FOSTER'it kasutada vaid astma sümptomite korral, kuid mitte korrapärase profülaktilise ravina, nt enne treeningut. Sellisel juhul tuleb kasutada eraldi kiiretoimelist bronhodilataatorit.

Kui astma sümptomid on saadud kontrolli alla, võib alustada FOSTER'i annuse järk-järgulist vähendamist. Annuse vähendamise perioodil on oluline patsiente regulaarselt jälgida. Kasutada tuleb FOSTER'i väikseimat efektiivset annust (vt lõik 4.2).

Inhaleeritavate kortikosteroidide manustamisel võivad tekkida süsteemsed toimed, eriti suurte annuste pikaajalisel kasutamisel. Siiski on võrreldes nende suukaudse manustamisega glükokortikosteroidide inhalatsiooni teel manustamisel nimetatud kõrvaltoimete tekkeoht väiksem. Võimalike süsteemsete toimete hulka kuuluvad: Cushing'i sündroom, Cushingoidsed tunnused, neerupealiste funktsiooni pärssumine, luu mineraalse tiheduse vähenemine, kasvupeetus lastel ja noorukitel, katarakti ja glaukoomi teke ning veel harvemini psühholoogilised toimed või toimed käitumisele, sh psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressioon (eriti lastel). **Seetõttu on oluline, et patsienti regulaarselt jälgitakse ning inhaleeritava kortikosteroidi annust vähendatakse väikseima võimaliku annuseni, mille juures säilib kontroll astma sümptomite üle.**

Üksikannuse farmakokineetilised andmed (vt lõik 5.2) on näidanud, et FOSTER'i kasutamine koos AeroChamber Plus® vahemahutiga ei suurenda võrreldes tavalise seadmega formoterooli üldist süsteemset imendumist ning vähendab beklometasoon-17-monopropionaadi süsteemset imendumist. Samal ajal muutumata beklometasoonidipropionaadi hulk, mis jõuab kopsust süsteemsesse vereringesse, suureneb. Kuid kuna beklometasoonidipropionaadi ja selle aktiivse metaboliidi üldine süsteemne imendumine ei muutu, siis puuduvad riskid süsteemsete kõrvaltoimete tekkeks, kui FOSTER'it kasutatakse koos eelpool nimetatud vahemahutiga.

Inhaleeritavate kortikosteroidide pikaajaline kasutamine suurtes annustes võib tekitada neerupealiste pärssumise ja ägeda adrenaalse kriisi. Alla 16-aastased lapsed, kes võtavad/inhaleerivad beklometasoonidipropionaati suuremates annustes kui soovitatud, on eriti suure riskiga. Ägedat adrenaalset kriisi potentsiaalselt vallandavad situatsioonid on: trauma, operatsioonid, infektsioonid või annuse kiire vähendamine. Esinevad sümptomid on tavaliselt ebamääraseks ning võib esineda anoreksiat, ülakõhuvalu, kehakaalu langust, väsimust, peavalu, iiveldust, oksendamist, hüpotensiooni, teadvuse hägunemist, hüpoglükeemiat ja krampe. Stressi või elektivse operatsiooni korral tuleb kaaluda süsteemsete kortikosteroidide täiendavat manustamist. Ettevaatus on vajalik patsiendi üleviimisel ravile FOSTER'iga, eriti kui kahtlustatakse eelnevast süsteemsest steroidravist tekkinud neerupealiste funktsioonihäiret.

Suukaudselt ravilt inhaleeritavatele kortikoididele üleviidud patsiendid võivad jääda pärsitud adrenaalse reservi riskigruppi veel teatud ajaks. Samuti kuuluvad riskigruppi patsiendid, kes on varem vajanud nn „hädaabi“ steroidide suuri annuseid või on saanud pikka aega suurtes annustes ravi inhaleeritavate kortikosteroididega. Sellise jääkkahjustuse võimalust tuleb alati arvestada ootamatu või plaanilise operatsiooni korral, mis tõenäoliselt põhjustab stressi, ning tuleb kaaluda vajadust manustada täiendavalt glükokortikosteroidi. Enne elektivseid protseduure tuleks neerupealiste funktsioonihäire ulatust lasta spetsialistil kontrollida.

Patsientidele tuleb öelda, et FOSTER sisaldab väikeses koguses etanooli (ligikaudu 7 mg ühes pihustuses); kuid tavaannustes on etanooli kogus ebaoluline ega kujuta endast riski patsiendile. Suu ja neelu kandidoosi tekkeohu vähendamiseks tuleb patsientidele soovitada veega suu loputamist või kuristamist või hammaste harjamist pärast ravimi igat manustamiskorda.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Beklometasoonidipropionaat metaboliseerub väga kiiresti ilma tsütokroom P450 ensüümsüsteemi vahenduseta esteraas-ensüümide abil.

Farmakodünaamilised koostoimed

Beetaadrenoblokaatorite (k.a silmatilgad) kasutamisest astmahaigetel tuleb hoiduda. Kui beetaadrenoblokaatoreid tungival vajadusel siiski kasutatakse, võib formoterooli toime selle tulemusel nõrgeneda või kaduda.

Teisest küljest võib teiste beetaadrenoblokaatorite samaaegne kasutamine olla potentsiaalselt aditiivse toimega, seetõttu on teofüllüüni või teiste beetaadrenergiliste ravimite koosmääramisel formoterooliga vajalik ettevaatus.

Samaaegne ravi kinidiini, disopüramiidi, prokaiinamiidi, fenotiasiini, antihistamiinikumide, MAO inhibiitorite ja tritsükliliste antidepressantidega võib pikendada QT-intervalli ja suurendada ventrikulaarsete rütmihäirete riski.

Lisaks võivad L-dopa, L-türoksiin, oksütotsiin ja alkohol süvendada beeta-2-adrenomimeetikumide kardiaalseid kõrvaltoimeid.

Samaaegne ravi MAO-inhibiitoritega, k.a ainetega, millel on furasolidooni ja prokarbasiiniga sarnased omadused, võivad vallandada hüpertensiivseid reaktsioone.

Halogeniseeritud üldanestetikumide samaaegsel kasutamisel suureneb oht südame rütmihäirete tekkeks.

Samaaegne ravi ksantiini derivaatide, steroidide või diureetikumidega võib potentseerida beeta-2-agonistide võimalikku hüpokaleemilist toimet (vt lõik 4.4). Hüpokaleemia omakorda suurendab arütmiate tekkeriski digitaalse glükosiididega ravitavatel patsientidel.

FOSTER sisaldab väikeses koguses etanooli. Eriti tundlikel patsientidel, kes kasutavad disulfiraami või metronidasooli, on teoreetiline koostoime võimalus.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Puuduvad ohutusandmed või kogemused propellant HFA-134a kasutamisest inimese raseduse või imetamise ajal. Siiski ei ole uuringud HFA-134a toimest reproduktiivfunktsioonile ja embrüo/loote arengule loomadel mingeid kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid näidanud.

Rasedus

FOSTER'i kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt kliinilisi andmeid. Loomkatsed, kus kasutati beklometasoonidipropionaati ja formoterooli kombinatsiooni, näitas suurte süsteemselt kasutatavate annuste korral reproduktsoonitoksilisust (vt lõik 5.3). Beeta-2-adrenomimeetikumide tokolüütilise toime tõttu tuleb erilist tähelepanu pöörata, kui manustatakse väga sünnitusaja lähedal. Formoterooli ei soovitata kasutada raseduse ajal ning eriti raseduse lõpus või sünnituse ajal, välja arvatud juhul, kui muud (ohutumad) alternatiivid puuduvad.

FOSTER'it tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui sellest saadav kasu kaalub üles kaasuvad riskid lootele.

Imetamine

FOSTER'i kasutamise kohta imetamise ajal ei ole piisavalt kliinilisi andmeid.

Kuigi loomakatsete andmed puuduvad, on alust arvata, et beklometasoonidipropionaat, sarnaselt teiste glükokortikoididega, eritub rinnapiima.

Kuigi pole teada, kas formoterool eritub inimesel rinnapiima, on seda määratud lakteerivate loomade piimas.

FOSTER'it tohivad imetavad naised kasutada ainult juhul, kui sellest saadav kasu kaalub üles kaasuvad riskid lootele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

FOSTER ei oma tõenäoliselt toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kuna FOSTER sisaldab beklometasoonidipropionaati ja formoteroolfumaraatdihüdraati, seostuvad kõrvaltoimete tüübid ja raskusaste kummagi toimeainega. Nende kahe toimeaine koosmanustamisest ei ole täiendavaid kõrvaltoimeid tekkinud.

Kõrvaltoimed, mis esinevad seoses beklometasoonidipropionaadi ja formoterooli fikseeritud annustega kombinatsiooni (FOSTER) ja üksikkomponentide manustamise järgselt, on toodud allpool olevas tabelis, loetletud organsüsteemide kaupa. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($\leq 1/10000$).

Sageli ja aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed tulenevad kliiniliste uuringute andmetest astmaatilistel ja kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Farüngiit, suu kandidiaas	Sage
	Gripp, suuõõne seeninfektsioon, orofarüingeaalne kandidoos, söögitoru kandidoos, vulvovaginaalne kandidoos, gastroenteriit, sinusiit, riniit, pneumoonia*	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired	Granulotsütopeenia	Aeg-ajalt
	Trombotsütopeenia	Väga harv
Immuunsüsteemi häired	Allergiline dermatiit	Aeg-ajalt
	Ülitundlikkusreaktsioonid, k.a erüteem, huulte, näo, silmade ja kõri turse.	Väga harv
Endokriinsüsteemi häired	Neerupealiste supressioon	Väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaleemia, hüperglükeemia	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired	Rahutus	Aeg-ajalt
	Psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon, agressioon, muutused käitumises (eriti lastel).	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
	Treemor, pearinglus	Aeg-ajalt
Silma kahjustused	Glaukoom, katarakt	Väga harv
Kõrva ja labürindi kahjustused	Otosalpingiit	Aeg-ajalt
Südame häired	Palpitatsioonid, EKG-s QT-intervalli pikenemine, EKG muutused, tahhükardia, tahhüarütmia, kodade fibrillatsioon*	Aeg-ajalt
	Ventrikulaarsed ekstrasüstolid, stenokardia	Harv
Vaskulaarsed häired	Hüperemeemia, nahaõhetus	Aeg-ajalt

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düsfoonia	Sage
	Köha, produktiivne köha, neeluärritus, astmaatiline kriis	Aeg-ajalt
	Paradoksaalne bronhospasm	Harv
	Düspnoe, astma ägenemine	Väga harv
Seedetrakti häired	Diarröa, suukuivus, düspepsia, düsfaagia, huulte kõrvetuse tunne, iiveldus, düsgeusia	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Pruuritus, lööve, hüperhidroos, urtikaaria	Aeg-ajalt
	Angioödeem	Harv
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Lihasspasmid, müalgia	Aeg-ajalt
	Kasvupeetus lastel ja noorukitel	Väga harv
Neerude ja kuseteede häired	Nefriit	Harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Perifeersed tursed	Väga harv
Uuringud	C-reaktiivse valguga tõus, trombotsüütide arvu tõus, vabade rasvhapete sisalduse tõus, vere insuliinisalduse tõus, vere ketokehade sisalduse tõus, vere kortisoolisisalduse tõus*	Aeg-ajalt
	Vererõhu tõus, vererõhu langus	Harv
	Luutiheduse vähenemine	Väga harv

* Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel läbi viidud pöörduringu käigus teatas üks patsient, kes sai ravi FOSTER'iga, ühest seotud mittetõsisest kopsupõletiku juhust. Teised kõrvaltoimed, mida täheldati FOSTER'iga läbiviidud kliiniliste uuringute käigus kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel olid: vere kortisoolisisalduse vähenemine ja kodade fibrillatsioon.

Sarnaselt teistele inhaleeritavatele ravimitele, võib tekkida paradoksaalne bronhospasm (vt lõik 4.4). Formoteroolile iseloomulike kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

hüpokaleemia, peavalu, treemor, palpitatsioonid, köha, lihasspasmid ja QT-intervalli pikenemine.

Beklometasoonidipropionaadi iseloomulike kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

suuõõne seeninfektsioonid, suuõõne kandidoos, düsfoonia, neelu ärritus.

Düsfooniat ja kandidoosi saab leevendada ravimi manustamise järgselt veega suu loputamise või kuristamisega või hammaste harjamisega. Sümptomaatilist kandidoosi saab ravida paikset manustatavate seenevastaste ravimitega samal ajal jätkates ravi FOSTER'iga.

Inhaleeritavate kortikosteroidide (nt beklometasoonidipropionaat) süsteemsed toimed võivad tekkida just eriti suurte annuste pikaajalisel manustamisel, siia kuuluvad neerupealiste supressioon, luude mineraalse tiheduse vähenemine, kasvupeetus lastel ja noorukitel, kae ja glaukoom (vt ka lõik 4.4). Ülitundlikkusreaktsioonide hulka kuuluvad lööve, urtikaaria, pruuritus, erüteem ja tekkida võib ka silmade, naha, huulte ning kõri turse.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Astmahaigetel on uuritud FOSTER'i inhaleeritavaid annuseid kuni 12 kumulatiivse pihustusega (see vastab 1200 mikrogrammile beklometasoonidipropionaadile ja 72 mikrogrammile formoteroolile). Kumulatiivne ravi ei põhjustanud elulistele näitajatele kahjulikke toimeid, samuti ei täheldatud ei tõsiste ega raskete kõrvaltoimete esinemist.

Formoterooli ülisuured annused võivad põhjustada toimeid, mis on tüüpilised beeta-2-adrenergilistele agonistidele: iiveldus, oksendamine, peavalu, treemor, somnolentsus, palpitatsioonid, tahhükardia, ventrikulaarne arütmia, QT-intervalli pikenemine, metaboolne atsidoos, hüpokaleemia, hüperglükeemia.

Formoterooli üleannuse korral on näidustatud toetav ja sümptomaatiline ravi. Tõsistel juhtudel tuleb patsient hospitaliseerida. Võib kaaluda kardioselektiivsete beetaadrenoblokaatorite manustamist, kuid ainult äärmise ettevaatuse tingimustes, sest beetaadrenoblokaatorite manustamine võib vallandada bronhospasmi. Tuleb jälgida kaaliumisisaldust vereseerumis.

Beklometasoonidipropionaadi äge inhaleerimine soovitatut ületavas annuses võib viia neerupealiste funktsiooni ajutise pärssumiseni. See ei vaja intensiivset meditsiinilist sekkumist, sest neerupealiste funktsioon taastub mõne päevaga, mida saab kontrollida plasma kortisooli määramisega. Nendel patsientidel tuleb ravi jätkata annustes, mis on astma kontrolli all hoidmiseks piisavad. Inhaleeritava beklometasoonidipropionaadi korduv üleannustamine: neerupealiste supressiooni risk (vt lõik 4.4). Adrenaalse reservi jälgimine on oluline. Ravi tuleb jätkata astma kontrolli all hoidmiseks piisava annusega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: inhaleeritavad adrenergilised ained; hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained
ATC-kood: R03AK08

Toimemehhanism ja farmakodünaamika

FOSTER sisaldab beklometasoonidipropionaati ja formoterooli. Need kaks toimeainet on erineva toimemehhanismiga. Sarnaselt teiste inhaleeritavate kortikosteroidide ja beeta-2-agonistide kombinatsioonidega, on ka siin tegemist ägenenud astma kupeerimisel aditiivse toimega.

Beklometasoonidipropionaat

Beklometasoonidipropionaat manustatuna soovitatud annustes inhaleerimise teel avaldab kopsudes glükokortikoididele omast põletikuvastast toimet, mille tulemusel astma sümptomid ning ägenemised vähenevad vähemate kõrvaltoimetega kui seda süsteemsete glükokortikoidide manustamise järgselt.

Formoterool

Formoterool on selektiivne beeta-2-adrenoretseptorite agonist, mis tekitab hingamisteede pöörduva obstruktsiooniga patsientidel bronhide silelihaste lõõgastuse. Bronhodilateeriv toime avaldub kiiresti, 1...3 minuti jooksul pärast inhaleerimist, ning kestab pärast ühekordset annustamist 12 tundi.

ASTMA

FOSTER'i kliiniline efektiivsus säilitusravis

Täiskasvanutega läbiviidud kliinilistes uuringutes parandas formoterooli lisamine beklometasoonidipropionaadile astma sümptomeid ja kopsufunktsiooni ning vähendas haiguse ägenemist.

24-nädalases uuringus avaldas FOSTER kopsufunktsioonile vähemalt samasugust toimet nagu beklometasoonidipropionaat ja formoterool eraldi ning tugevamat toimet kui beklometasoonidipropionaat monoteerapiana.

FOSTER'i kliiniline efektiivsus säilitusravis ja leevendava ravina

48-nädalases paralleelgruppidega uuringus, milles osales 1701 mõõduka kuni raske kontrollimata astmaga täiskasvanud patsienti, võrreldi FOSTER'i efektiivsust säilitusravina (1 inhalatsioon ööpäevas) ning leevendava ravina (kuni 8 inhalatsiooni ööpäevas) FOSTER'i kasutamisel säilitusravina (1 inhalatsioon ööpäevas) kui sellele manustati vajadusel juurde salbutamooli. Tulemused näitasid, et FOSTER'i kasutamisel nii säilitus- kui ka leevendava ravina pikenes märkimisväärselt aeg esimese raske ägenemiseni (*) võrreldes sellega kui FOSTER'i säilitusravile manustati juurde salbutamooli ($p < 0,001$ nii ITT kui PP populatsioonis). Raske astma ägenemise määr patsiendi/aasta kohta vähenes oluliselt FOSTER'i säilitus- ja leevendusravi grupis võrreldes salbutamooli grupiga: vastavalt 0,1476 vs 0,2239 (statistiliselt oluline vähenemine: $p < 0,001$). Patsientidel, kes said FOSTER'it nii säilitus- kui ka leevendava ravina saavutati astma kontrollis kliiniliselt oluline paranemine. Mõlemas patsientide grupis vähenes keskmine leevendavate inhalatsioonide arv päevas, samuti vähenes leevendavat ravimit kasutavate patsientide osakaal.

Märkus*: rasket ägenemist defineeriti kui astma halvenemist, mille tulemusel patsient hospitaliseeriti või vajas esmaabi või süsteemsete steroidide kasutamist rohkem kui 3 päeva jooksul.

Teises kliinilises uuringus tagas FOSTER'i 100/6 mikrogrammi üksikannus kiire bronhodilateeriva toime ning düspnoe sümptomite kiire leevenemise, mis oli sarnane 200 mikrogrammi salbutamooli manustamisel saadud toimega astmaga patsientidele kui metakoliini kasutati bronhokonstriksiooni esilekutsumiseks.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

Kahes 48-nädalases uuringus hinnati rasketel kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (30% $< FEV_1 < 50\%$) patsientidel toimet kopsu funktsioonile ja ägenemise määra (defineerituna suukaudsete steroidide ja/või antibiootikumide ravikuuridena ja/või hospitaliseerimistena). Üks pöörduuring näitas olulist paranemist kopsufunktsioonis (esmane tulemusnäitaja muutus annuseelses FEV_{1-s}) võrrelduna formoterooliga pärast 12-nädalast ravi ja igal kliinilisel visiidil kogu raviperioodi jooksul (48 nädalat) (kohandatud keskmine erinevus FOSTER'i ja formoterooli vahel: 69 ml). Uuring näitas, et 48-nädalase raviperioodi jooksul 1199-l kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsiendil vähenes keskmine ägenemiste arv patsiendi kohta/aastas (ägenemise määr, esmane tulemusnäitaja) FOSTER'i puhul statistiliselt olulisel määral võrrelduna formoteroolraviga (kohandatud keskmine 0,80 võrreldes 1,12 formoterooli rühmas, kohandatud määr 0,72, $p < 0,001$). Lisaks pikendas FOSTER statistiliselt olulisel määral esimese ägenemiseni kuluvat aega võrreldes formoterooliga. FOSTER'i paremus võrreldes formoterooliga leidis samuti kinnitust seoses ägenemise määraga alarühmade patsientidel, kes vastavalt said (ligikaudu 50% igas ravirühmas) või ei saanud samaaegselt ravi tiotroopiumbromiidiga.

Teises, kolme ravirühmaga randomiseeritud, paralleelgruppidega pöörduuringus, milles osales 718 patsienti, leidis kinnitust FOSTER'i paremus võrreldes formoterooliga annuseelses FEV_1 muutuses ravi lõpus (48 nädalat) ja see, et FOSTER ei ole halvem sama parameetri mõõtmisel budsoniidi/formoterooli fikseeritud kombinatsiooniga võrreldes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Toimeainete beklometasoonidipropionaadi ja formoterooli fikseeritud annustega kombineeritud preparaadi FOSTER toime on võrreldav üksikkomponentide toimega.

Tervete isikutega läbiviidud farmakokineetika uuringus, kus kasutati fikseeritud annusega FOSTER'i ühekordset manustamist (4 pihustust-100/6 mikrogrammi) või beklometasoonidipropionaat CFC ühekordset annust (4 pihustust-250 mikrogrammi) ja formoterool HFA (4 pihustust-6 mikrogrammi), oli beklometasoonidipropionaadi peamise metaboliidi (beklometasoon-17-monopropionaat) AUC ning maksimaalne plasmakontsentratsioon fikseeritud kombinatsiooni korral vastavalt 35% ja 19% madalamad kui mitteülilipeene beklometasoonidipropionaat CFC ravimvormil, kontrastina oli imendumiskiirus fikseeritud kombinatsioonil palju kiirem (0,5 *versus* 2 tundi) võrreldes mitteülilipeenes ravimvormis oleva beklometasoonidipropionaat CFC-ga üksinda manustatuna.

Formoterooli puhul oli maksimaalne plasmakontsentratsioon sarnane nii fikseeritud kui monopreparaadina manustamise järgselt ning süsteemne omastatavus oli pärast FOSTER'i manustamist kergelt kõrgem kui pärast monopreparaadi manustamist.

Beklometasoonidipropionaadi ja formoterooli vahelisi farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi (süsteemseid) koostoimeid ei esine.

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringus suurendas AeroChamber Plus® vahemahuti kasutamine võrreldes tavalise seadmega beklometasoonidipropionaadi aktiivse metaboliidi beklometasoon-17-monopropionaadi ja formoterooli jõudmist kopsu vastavalt 41% ja 45%. Üldine süsteemne imendumine formoteroolil ei muutunud, beklometasoon-17-monopropionaadil vähenes 10% ja muutumata beklometasoonidipropionaadil suurenes.

Kopsudesse ladestumise uuring, mis teostati stabiilse kroonilise kopsuhaigusega patsientidel, tervetel vabatahtlikel ja astmaatilistel patsientidel, näitas, et KOK-iga patsientidel ladestus kopsudesse keskmiselt 33% manustatud annusest, võrreldes vastavalt 34%-ga tervetel vabatahtlikel ja 31%-ga astmaatilistel patsientidel. Beklometasoon 17-monopropionaadi ja formoterooli plasmasisaldused olid 24 tundi pärast inhaleerimist võrreldavad kõigi kolme ravirühma vahel. Beklometasoonidipropionaadi kogusisaldus oli kõrgem KOK-iga patsientidel võrreldes astmaatiliste patsientide ja tervete vabatahtlikega.

Beklometasoonidipropionaat

Beklometasoonidipropionaat on eelravim, millel on nõrk afiinsus glükokortikoid-retseptorite suhtes; see hüdrolüüsitakse esteraas-ensüümide poolt aktiivseks metaboliidiks beklometasoon-17-monopropionaadiks, millel on tugevam lokaalne põletikuvastane toime kui eelravimil beklometasoonidipropionaadil.

Imendumine, jaotumine ja biotransformatsioon

Inhaleeritud beklometasoonidipropionaat imendub kiiresti kopsude kaudu; enne imendumist leiab kopsudes esteraas-ensüümide poolt (mida leidub enamuses kudedes) aset selle ulatuslik muundumine aktiivseks metaboliidiks beklometasoon-17-monopropionaadiks. Aktiivse metaboliidi süsteemne imendumine toimub nii kopsudest (36%) kui allaneelatud annusest seedetraktis. Suu kaudu manustamisel on beklometasoon-17-monopropionaadi biosaadavus ebaoluline, kuid presüsteemse muundumise tulemusena imendub ligikaudu 41% annusest aktiivse metaboliidina. .

Süsteemne imendumine suureneb inhaleeritava annuse suurendamisel peaaegu lineaarselt.

Pärast inhaleerimist on absoluutne biosaadavus ligikaudu 2% ja 62% vastavalt muutumatu beklometasoonidipropionaat ja beklometasoon-17-monopropionaadi nominaalannusest.

Intravenoosse manustamise järgselt iseloomustab beklometasoonidipropionaati ja beklometasoon-17-monopropionaati kõrge plasmakliirens (vastavalt 150 ja 120 l/h), väike jaotusruumala beklometasoonidipropionaadi tasakaalukontsentratsiooni juures (20 l) ja suur kudedesse jaotuvus aktiivsel metaboliidil (424 l).

Seondumine plasmavalkudega on suhteliselt suur.

Eritumine

Eritumine roojaga on beklometasoonidipropionaadi peamine eritumistee, peamiselt polaarsete metaboliitidena. Beklometasoonidipropionaadi ja tema metaboliidi renaalne ekskretsioon on ebaoluline. Lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on vastavalt 0,5 h beklometasoonidipropionaadil ja 2,7 h beklometasoon-17-monopropionaadil.

Patsientide erigrupid

Beklometasoonidipropionaadi farmakokineetikat neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud; kuid kuna beklometasoonidipropionaat metaboliseerub esteraas-ensüümide poolt, mida leidub soolevedelikus, seerumis, kopsudes ja maksas, väga kiiresti ja moodustub polaarsem beklometasoon-21-monopropionaat, beklometasoon-17-monopropionaat ja beklometasoon, siis eeldatavasti maksakahjustus ei mõjuta beklometasoonidipropionaadi farmakokineetikat ja ohutusprofiili.

Kuna beklometasoonidipropionaadi ja tema metaboliidi jälgi uriinis ei ole leitud, ei ole põhjust eeldada, et neerukahjustusega patsientidel tekiks suurem süsteemne omastatavus.

Formoterool

Imendumine ja jaotumine

Pärast inhaleerimist imendub formoterool nii kopsudest kui seedetraktist. Inhaleeritud annuse see osa, mis neelatakse alla pärast manustamist annusemõõtjaga inhalaatoriga (MDI) võib varieeruda vahemikus 60% ja 90%. Vähemalt 65% allaneelatud fraktsioonist imendub seedetraktist. Muutumatus vormis ravimi plasmakontsentratsiooni maksimum tekib 0,5...1 tund pärast suukaudset manustamist. Formoterooli plasmavalkudega seonduvus on 61...64%, millest 34% seondub albumiinidega. Raviannuste manustamisel seondumiskohad ei küllastu. Eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast suukaudset manustamist on 2...3 tundi. Formoterooli imendumine on pärast 12...96 mikrogrammi formoteroolfumaraadi inhaleerimist lineaarne.

Biotransformatsioon

Formoterool metaboliseerub ulatuslikult ja peamine metabolismi rada on otsene konjugatsioon fenool hüdrosüülgrupis. Glükuroniidhappe konjugaat on inaktiivne. Teine suur metabolismi rada on O-demetüleerimine, millele järgneb konjugatsioon fenool 2'-hüdrosüülgrupis. Tsütokroom P450 isoensüümid CYP2D6, CYP2C19 ja CYP2C9 on kaasatud formoterooli O-demetüleerimisse. Peamine metabolismi koht on maks. Terapeutilistes annustes ei inhibeeri formoterool CYP450 ensüümsüsteemi.

Eritumine

Formoterooli kumulatiivne ekskretsioon neerude kaudu pärast ühekordset kuiva pulbri inhaleerimist suureneb lineaarselt annuse vahemikus 12...96 mikrogrammi. Keskmiselt 8% ja 25% annusest eritus vastavalt muutumatusena ja kogu formoteroolina. Tuginedes plasmakontsentratsioonidele mõõdetuna pärast 120 mikrogrammi ühekordset sissehingamist 12 terve isiku poolt, oli lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg 10 tundi. (R,R)- ja (S,S)-enantiomeerid moodustasid uriinis vastavalt ligikaudu 40% ja 60% muutumatusena eritunud ravimist. Kahe enantiomeeri suhtelised proportsioonid jäid konstantseks ka teistes uuritud annuste vahemikes ning suhtelist ühe enantiomeeri enam kumuleerumist võrreldes teisega, ei täheldatud ka pärast korduvat manustamist.

Pärast suukaudset manustamist (40...80 mikrogrammi) oli tervetel vabatahtlikel 6%...10% annusest tuvastatav uriinis muutumatusel kujul, kuni 8% annusest oli määratav glükuroniididena.

Kokku eritub 67% suukaudselt manustatud formoterooli annusest uriiniga (peamiselt metaboliitidena) ja ülejäänud osa roojaga. Formoterooli renaalne kliirens on 150 ml/min.

Patsientide erigrupid

Maksa/neerukahjustus: formoterooli farmakokineetikat neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud, kuid kuna formoterool eritatakse peamiselt hepaatilisel teel, võib raske maksatsirroosiga patsientidel suurened formoterooli ekspositsioon

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Beklometasoonidipropionaadi ja formoterooliga, nii kombinatsioonis kui eraldi manustatuna, läbi viidud loomkatsetes täheldatud toksilisus seisnes peamiselt tugevnenud farmakoloogilises aktiivsuses. Need on seotud beklometasoonidipropionaadi immunosupressiivse toimega ja formoterooli teadaolevate kardiovaskulaarsete toimetega, mis ilmnevad peamiselt koertel. Kombinatsiooni manustamisel ei ilmnud toksilisuse suurenemist ega esinenud muid ootamatuid leide.

Reproduktiivsusuuringud rottidel näitasid annusest sõltuvat toimet. Kombinatsiooni seostati emastel vähenenud fertiilsuse ja embrüo/loote toksilisusega. Kortikosteroidide suurte annuste manustamine tiinetele loomadele põhjustab teadaolevalt loote arenguhäireid, k.a suulaelõhe ja intrauteriinne kasvupeetus ning arvatavasti on beklometasoonidipropionaat/formoterooli kombinatsiooni manustamisel esinenud toimed seotud beklometasoonidipropionaadiga. Neid toimed on täheldatud ainult aktiivse metaboliidi beklometasoon-17-monopropionaadi suurte süsteemsete annuste manustamise korral (200 korda üle patsientide eeldatava plasmataseme). Lisaks täheldati loomkatsetes veel tiinuse ja poegimisaja pikenemist, see on beeta-2-adrenomimeetikumide teadaoleva tokolüütilise toime väljendus. Need toimed tekkisid siis, kui emaslooma vereplasmas oli formoterooli sisaldus alla FOSTER'iga ravitud patsientidel tekkiva eeldatava plasmasisalduse.

Beklometasoonidipropionaat/formoterooli kombinatsiooniga läbiviidud genotoksilisuse uuringud mutageenset toimet ei näidanud. Kartsinogeensuse uuringuid antud kombinatsiooniga läbi viidud ei

ole. Sellegipoolest üksikkomponentide kohta saadud loomkatsete tulemused ei viita võimalikule kartsinogeensele toimele inimesel.

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud CFC-vaba propellant HFA-134a-ga ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Norfluraan (HFA-134a)
Veevaba etanool
Vesinikkloriidhape

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

20 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Enne patsiendile väljastamist:

Hoida külmkapis (2...8°C) (maksimaalselt 15 kuud).

Pärast väljastamist:

Hoida temperatuuril kuni 25°C (maksimaalselt 5 kuud).

Mahuti sisaldab rõhu all olevat vedelikku. Mitte hoida temperatuuril üle 50 °C. Mahutit mitte purustada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Inhaleeritav lahus on pakendatud rõhu all alumiiniumist mahutisse, suletud annusemõõtjaga ja kaetud polüpropüleenplastikust annustajaga, mis koosneb huulikust, mis on kaetud plastikust kaitsekorgiga.

Pakendid:

1 rõhu all olev mahuti, mis sisaldab 120 annust. Pakendis 1 või 2 mahutit.

1 rõhu all olev mahuti, mis sisaldab 180 annust. Pakendis 1 mahuti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Apteegis:

Kirjutage patsiendi jaoks pakendile apteegist väljastamise kuupäev.

Veenduge, et pakendile märgitud kõlblikkusaja lõpuni on apteegist väljastamisest alates jäänud veel vähemalt 5 kuud.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagasse 16/16

1010 Viin,
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER

585108

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16.05.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.09.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2015