

PLAN ZARZĄDZANIA RYZYKIEM W UE (RMP w UE)

(EU Risk Management Plan, EU RMP)

Substancje czynne (INN lub powszechnie stosowana nazwa):	Beklometazonu dipropionian <i>plus</i> formoterolu fumaran dwuwodny .
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC):	Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych; wziewne leki adrenergiczne; leki adrenergiczne w połączeniu z kortykosteroidami lub z innymi środkami leczniczymi z wyjątkiem leków przeciwocholinergicznych; (R03 AK 08).
Nazwa posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub podmiotu składającego wniosek o takie pozwolenie:	– Chiesi Farmaceutici S.p.A. (Chiesi), Włochy oraz jej przedstawicielstwa w UE (w Polsce: Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Austria); – Master Pharma s.r.l., Włochy; – Promedica s.r.l., Włochy; – Janssen-Cilag GmbH, Niemcy.
Liczba produktów leczniczych, do których odnosi się niniejszy RMP w UE:	2
Odnosne produkty lecznicze (nazwa handlowa):	1. <u>Leki w postaci roztworu w ciśnieniowym aerozolu inhalacyjnym z dozownikiem (pMDI)</u> – Foster – Fostex – Kantos – Kantos Master – Innovair – Inuvair – Inuver – Inuxair – Formodual – Fostair – Alabaster 2. <u>Leki w postaci proszku do inhalacji (DPI)</u> – Foster NEXThaler[®] – Fostex NEXThaler[®] – Kantos NEXThaler[®] – Kantos Master NEXThaler[®] – Innovair NEXThaler[®] – Inuvair NEXThaler[®] – Inuver – Inuxair – Formodual NEXThaler[®] – Fostair NEXThaler[®] – Alabaster

Zamknięcie okresu gromadzenia danych objętych niniejszym RMP

31 grudnia 2013 r.

Numer wersji

9.

Data ostatecznego zatwierdzenia

12 maja 2014 r.

Informacje zawarte w niniejszym dokumencie mają charakter poufny, stanowią własność firmy Chiesi Farmaceutici S.p.A. i są adresowane wyłącznie do określonych odbiorców. Rozpowszechnianie, publikowanie lub ujawnianie treści zawartych w tym dokumencie wymaga uprzedniego uzyskania zgody firmy Chiesi Farmaceutici S.p.A. Osoby, które weszły w posiadanie niniejszego dokumentu, a nie należą do grupy adresatów informacji zawartych w nim, winny skontaktować się z przedstawicielem firmy Chiesi Farmaceutici S.p.A. w Polsce, firmą Chiesi Poland Sp. z o.o. pod numerem telefonu +4822 620 14 21 w celu ustalenia sposobu dokonania jego zwrotu.

Numer: CPV_CHF 1535_RMP_9
 Substancja czynna: Beklometazonu dipropionian *plus* formoterolu fumaran dwuwodny
 Wersja: 9.
 Data publikacji: 12 maja 2014 r.

Zagrożenia dotyczące bezpieczeństwa	Rutynowe działania mające na celu minimalizację ryzyka	Dodatkowe działania mające na celu minimalizację ryzyka
Długoterminowa toksyczność płucna spowodowana obecnością magnezu stearynianu w składzie leków w postaci DPI.	Nie wskazano	Nie wskazano
Zwiększona częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem większych niż zalecane dawek kortykosteroidu wziewnego (w schemacie dawkowania dla terapii podtrzymującej i doraźnej – ang. MART = <i>Maintenance and Reliever Therapy</i>).	Wskazania w ChPL w punkcie 4.2 (dotyczy wyłącznie Fostex 100/6 w postaci pMDI).	Nie wskazano
Wpływ na niemowlęta karmione piersią.	Wskazania w ChPL w punkcie 4.6.	Nie wskazano
Bezpieczeństwo u dzieci w wieku 5–11 lat oraz u nastolatków w wieku 12–17 lat cierpiących na astmę.	Wskazania w ChPL w punkcie 4.2.	Nie wskazano
Bezpieczeństwo długotrwałego stosowania Fostex NEXThaler.	Nie wskazano	Nie wskazano
Stosowanie w populacji pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby lub nerek.	Wskazania w ChPL w punkcie 5.2 odnośnie do Fostex 200/6 oraz w ChPL dotyczącej Fostex NEXThaler® 200/6.	Nie wskazano

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Fostex/Fostex NEXThaler® przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Astma

Fostex w postaci roztworu w inhalatorze ciśnieniowym z dozownikiem (pMDI) oraz Fostex NEXThaler® w postaci proszku do inhalacji (DPI) są wskazane do stosowania w regularnym leczeniu dorosłych pacjentów z astmą, u których stwierdza się:

- niewystarczającą kontrolę objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz doraźnie stosowanych krótko działających leków rozszerzających oskrzela; lub
- odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających leków rozszerzających oskrzela.

Astma jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych na świecie chorób przewlekłych. Schorzenie to dotyka osoby w każdym wieku niezależnie od pochodzenia etnicznego; szacuje się, że na całym świecie na astmę cierpi około 300 milionów ludzi. W ostatnich dekadach obserwuje się globalny

Numer: CPV_CHF 1535_RMP_9
 Substancja czynna: Beklometazonu dipropionian *plus* formoterolu fumaran dwuwodny
 Wersja: 9.
 Data publikacji: 12 maja 2014 r.

wzrost zachorowalności na astmę zarówno w populacji pediatrycznej, jak i u dorosłych, który spowodowany jest głównie rozpowszechnianiem się chorób alergicznych. Ponadto wzrost liczby przypadków astmy związany jest z przejmowaniem zachodniego stylu życia oraz urbanizowaniem się społeczeństw.

Ocenia się, że na całym świecie 1 na 250 wszystkich zgonów spowodowany jest w wyniku astmy. W wielu przypadkach zgonom tym można by zapobiec, ponieważ dochodzi do nich w wyniku niewystarczającej długotrwałej opieki medycznej lub spóźnionej interwencji podczas napadu astmy zakończonych śmiercią pacjenta.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Fostex w postaci pMDI wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu objawowym ciężkiej postaci POChP.

Obecnie POChP jest szóstą z kolei przyczyną zgonów na świecie i przewiduje się, że do roku 2020 będzie już na trzecim miejscu pod tym względem. Głównym powodem rozwoju choroby jest palenie tytoniu. Prawdopodobieństwo wystąpienia POChP wzrasta wraz z liczbą wypalonych papierosów oraz długością okresu palenia tytoniu. Palenie tytoniu skutkuje wystąpieniem podrażnień i stanów zapalnych w płucach, co z kolei powoduje bliznowacenie tkanki płuc. Wynikiem bliznowacenia i zwężenia drobnych dróg oddechowych jest rozwój takich objawów związanych z POChP, jak duszność, kaszel i nadmierne wydzielanie śluzu.

POChP rozwija się najczęściej u osób powyżej 40 r.ż.; częstość jej występowania wzrasta wraz z wiekiem. Schorzenie to częściej dotyka mężczyzn niż kobiety.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Astma

Kluczowe wyniki zgromadzone w głównych badaniach z zastosowaniem Fostex w postaci pMDI

Fostex w postaci pMDI w terapii podtrzymującej

Terapia z zastosowaniem Fostex w postaci pMDI skutkowałą złagodzeniem objawów astmy, poprawą czynności płuc oraz zmniejszeniem częstości występowania zaostrzeń choroby.

Wyniki 24-tygodniowego badania z udziałem 645 pacjentów wykazały, że wpływ Fostex na czynność płuc (dwie inhalacje dwa razy na dobę) był co najmniej taki sam, jak wpływ składników podawanych w osobnych inhalatorach oraz był większy niż działanie samego beklometazonu.

Fostex w postaci pMDI w terapii podtrzymującej i doraźnej

W 48-tygodniowym badaniu z udziałem 1701 dorosłych pacjentów z astmą porównywano skuteczność Fostex w postaci pMDI w terapii podtrzymującej (jedna inhalacja dwa razy na dobę) i doraźnej (do 8 inhalacji na dobę) z jego stosowaniem w terapii podtrzymującej (jedna inhalacja dwa razy na dobę) wraz z doraźnym stosowaniem w razie potrzeby wziewnego salbutamolu. Uzyskane wyniki wykazały, że w porównaniu z leczeniem podtrzymującym Fostex w postaci pMDI wraz z

doraźnym stosowaniem w razie potrzeby wziewnego salbutamolu, terapia podtrzymująca i doraźna Fostex w postaci pMDI wiązała się:

- z istotnym wydłużeniem czasu do pierwszego ciężkiego zaostrzenia, oraz
- ze zmniejszeniem częstości występowania ciężkiego zaostrzenia astmy.

Fostex o dużej mocy w terapii podtrzymującej

W porównaniu z terapią samym beklometazonem (w tej samej dawce) terapia Fostex w postaci pMDI o dużej mocy (200/6) skutkowała większą poprawą czynności płuc oraz zbliżonymi korzyściami w zakresie parametrów związanych z objawami. Podobne działanie jest spodziewane w przypadku terapii Fostex NEXThaler® w postaci DPI o mocy 200/6.

Kluczowe wyniki zgromadzone w głównych badaniach z zastosowaniem Fostex NEXThaler® w postaci DPI

Fostex NEXThaler® w postaci DPI badano w trzech głównych badaniach klinicznych, w których porównywano jego skuteczność z Fostex w postaci pMDI (pierwsze badanie), z Fostex w postaci pMDI i placebo (drugie badanie) oraz z Fostex w postaci pMDI i produktem leczniczym w postaci DPI zawierającym 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu na dawkę inhalacyjną, (trzecie badanie).

W pierwszym badaniu obie badane postaci farmaceutyczne były stosowane w dawce jednej i dwóch inhalacji na dobę przez trzy miesiące. Uzyskane wyniki dowiodły, że u 696 pacjentów leczenie Fostex NEXThaler® w postaci DPI nie było mniej korzystne niż leczenie z zastosowaniem Fostex w postaci pMDI w zakresie poprawy czynności płuc oraz objawów astmy.

W drugim badaniu, w którym Fostex w postaci pMDI i Fostex NEXThaler® w postaci DPI były stosowane w ilości jedna lub cztery inhalacje w pojedynczej dawce, terapia Fostex NEXThaler® w postaci DPI nie była gorsza niż leczenie z zastosowaniem Fostex w postaci pMDI w zakresie poprawy czynności płuc u 69 pacjentów z częściowo kontrolowaną astmą; obie badane postaci farmaceutyczne wykazały większą skuteczność terapeutyczną niż placebo.

W trzecim badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 755 kontrolowanych pacjentów z astmą, po dwóch miesiącach stosowania leczenia w dawce jednej inhalacji dwa razy na dobę nie stwierdzono różnic pomiędzy Fostex w postaci pMDI i Fostex NEXThaler® w postaci DPI w zakresie kontrolowania objawów astmy.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Główne badania z zastosowaniem Fostex w postaci pMDI

Terapia Fostex w postaci pMDI nie była mniej korzystna niż podanie budesonidu z formoterolem i była skuteczniejsza niż leczenie z zastosowaniem samego formoterolu w zakresie poprawy czynności płuc. W porównaniu z monoterapią formoterolem zastosowanie Fostex w postaci pMDI znacząco zmniejszało się ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Do badań klinicznych z zastosowaniem Fostex włączeni zostali głównie pacjenci rasy kaukaskiej i Chińczycy, nie przypuszcza się jednak, aby rasa miała wpływ na działanie tego produktu leczniczego.

Nie dysponujemy danymi dotyczącymi stosowania Fostex u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby lub nerek, jednak teoretycznie brak powodów, aby sugerować potrzebę dostosowania dawki Fostex w tej populacji chorych.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Poniżej przedstawiono zagrożenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do Fostex w postaci pMDI:

Istotne rozpoznane ryzyko

Ryzyko	Dane dotyczące ryzyka	Działania zapobiegawcze
Małe stężenie potasu we krwi (hipokaliemia)	W badaniach klinicznych zgłoszono kilka przypadków hipokaliemii; żaden z nich nie został zakwalifikowany jako zdarzenie ciężkie ani nie wiązał się z koniecznością przerwania leczenia. Niemniej jednak może dochodzić do wystąpienia poważniejszych przypadków hipokaliemii u pacjentów z małym stężeniem potasu we krwi przed rozpoczęciem terapii, chorych z zawałem mięśnia sercowego lub u osób przyjmujących leki, które mogą obniżać stężenie potasu.	Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z niekontrolowanym farmakologicznie małym stężeniem potasu we krwi, u chorych z ciężką astmą oraz u osób przyjmujących leki zmniejszające stężenia potasu, np. inne leki przeciw-astmatyczne (teofilina, aminofilina, leki steroidowe) lub diuretyki (leki moczopędne), lub leki kardiologiczne (digoksyna). Zaleca się monitorowanie stężenia potasu we krwi.
Zahamowanie czynności kory nadnerczy	Kora nadnerczy jest odpowiedzialna za wytwarzanie hormonów, takich jak glikokortykosteroidy. W rzadkich przypadkach może wystąpić zahamowanie czynności kory nadnerczy, szczególnie u pacjentów długotrwale przyjmujących duże dawki kortykosteroidów wziewnych, takich jak beklometazon (jedna z substancji czynnych wchodzących w skład Fostex). Jednakże w przypadku kortykosteroidów wziewnych obserwuje się mniejsze prawdopodobieństwo	Zaleca się regularne monitorowanie pacjentów i w razie potrzeby zmniejszenie dawki leku.

Numer: CPV_CHF 1535_RMP_9
 Substancja czynna: Beklometazonu dipropionian *plus* formoterolu fumaran dwuwodny
 Wersja: 9.
 Data publikacji: 12 maja 2014 r.

	wystąpienia zaburzeń czynności kory nadnerczy niż po podaniu doustnym.	
Duże stężenie cukru we krwi (hiperglikemia)	Wiadomo, że formoterol (jedna z substancji czynnych wchodzących w skład Fostex) powoduje wzrost stężenia glukozy we krwi; odnotowano kilka takich przypadków u pacjentów leczonych Fostex. Może to utrudniać pacjentom z cukrzycą kontrolowanie stężenia glukozy we krwi.	U pacjentów z cukrzycą zaleca się przeprowadzenie pomiaru stężenia glukozy we krwi przed rozpoczęciem leczenia oraz jego monitorowanie w trakcie terapii.
Napad astmy (przełom astmatyczny)/nasilająca się duszność, kaszel, świszczący oddech bezpośrednio po zastosowaniu leku (paradoksalny skurcz oskrzeli)	Ryzyko pogorszenia objawów astmy, w tym natężenia duszności, kaszlu, świszczącego oddechu lub ucisku w klatce piersiowej, występuje u wszystkich pacjentów z astmą. Napad astmy może mieć nasilenie od łagodnego do zagrażającego życiu. Skurcz oskrzeli wywołany jest nieprawidłowym skurczem mięśni gładkich oskrzeli, co z kolei skutkuje nagłym zwężeniem oskrzeli i niedrożnością dróg oddechowych. Podobnie jak w przypadku innych terapii wziewnych istnieje ryzyko, że stosowanie takich leków, jak Fostex może niekiedy skutkować wystąpieniem skurczu oskrzeli.	Napadowi astmy ani paradoksalnemu skurczowi oskrzeli nie można zapobiec, ale można złagodzić ich natężenie poprzez szybką interwencję medyczną. W razie nasilenia objawów astmy, trudności w ich kontrolowaniu lub gdy terapia doraźna nie skutkuje poprawą objawów pacjent powinien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. W przypadku wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli należy natychmiast przerwać terapię i bezzwłocznie zastosować szybko działający doraźny lek wziewny w celu złagodzenia objawów.
Nieprawidłowy zapis badania elektrokardiografii (EKG) (wydłużenie skorygowanego odstępu QT [QTc])/zaburzenia kardiologiczne, takie jak przyspieszenie rytmu serca lub zaburzenia rytmu serca (częstoskurcz/tachyarytmia).	Formoterol może powodować nieprawidłowości w zapisie EKG (wydłużenie odstępu QTc). U pacjentów z nieprawidłowym zapisem EKG (oraz u chorych zagrożonych wystąpieniem takich nieprawidłowości) powstałym z innych powodów oraz ze schorzeniami kardiologicznymi, którzy stosują Fostex, może wystąpić ryzyko dodatkowego wydłużenia odstępu QTc oraz poważnych zaburzeń rytmu serca. U pacjentów stosujących Fostex	Zaleca się zachowanie ostrożności (w tym monitorowanie chorych) w przypadku pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, w tym z nieregularnym rytmem serca lub kołataniem serca, lub nieprawidłowym zapisem EKG. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania z lekami przeciwyrytmicznymi (chinidyna, dizopiramid, prokainamid), lekami przeciwhistaminowymi

	stwierdzono kilka przypadków zaburzeń rytmu serca, częstoskurczu oraz wydłużenia odstępu QTc.	(używany w leczeniu reakcji alergicznych), środkami stosowanymi w leczeniu depresji i schorzeń psychicznych, takimi jak inhibitory oksydazy monoaminowej (fenelzyna, izokarboksazyd), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, imipramina), fenotiazynami (które mogą powodować zmiany w zapisie EKG oraz zaburzenia rytmu serca) oraz z określonymi lekami stosowanymi w znieczuleniu.
Podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (jaskra)	W bardzo rzadkich przypadkach terapia Fostex może prowadzić do powstania jaskry – podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego – która może rozwinąć się w wyniku długotrwałego stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych. Wraz z upływem czasu wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego skutkuje uszkodzeniem włókien nerwu wzrokowego.	Zaleca się regularne monitorowanie pacjentów i w razie potrzeby zmniejszenie dawki leku.
Mętnienie soczewki oka skutkujące niewyraźnym widzeniem (zaćma)	W bardzo rzadkich przypadkach terapia Fostex może prowadzić do powstania zaćmy – niewyraźnego widzenia – która może rozwinąć się w wyniku długotrwałego stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych.	Zaleca się regularne monitorowanie pacjentów i w razie potrzeby zmniejszenie dawki leku.
Nieregularny rytm serca (migotanie przedsionków)	Migotanie przedsionków jest najczęściej występującą postacią arytmii; wystąpienie tego zdarzenia może prowadzić do poważnych następstw. U pacjentów stosujących Fostex odnotowano kilka przypadków wystąpienia migotania przedsionków. Chorzy z innymi chorobami kardiologicznymi mogą być bardziej narażeni na wystąpienie migotania	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi.

	przedsionków.	
Zmniejszenie liczby krwinek białych (granulocytopenia)	U pacjentów stosujących Fostex niezbyt często może występować zmniejszenie liczby krwinek białych.	Działanie niepożądane wymienione w ChPL i w <i>Ulotce dla Pacjenta</i> .
Zmniejszenie liczby płytek krwi (małopłytkowość)	Bardzo rzadko obserwowane działanie niepożądane, które zwykle nie powinno stanowić powodu do niepokoju, chyba że u pacjenta dojdzie do ciężkiego krwotoku; przypadek taki nigdy nie był zgłaszany u pacjentów stosujących Fostex. Odnotowano kilka przypadków zmniejszenia liczby płytek krwi u pacjentów stosujących Fostex lub inne leki zawierające formoterol.	Działanie niepożądane wymienione w ChPL i w <i>Ulotce dla Pacjenta</i> .
Ból pochodzenia sercowego umiejscowiony w okolicy zamostkowej (dławica piersiowa)	Dławica piersiowa charakteryzuje się dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej spowodowanymi niedostatecznym zaopatrzeniem mięśnia sercowego w tlen. Zgłoszono kilka przypadków dławicy piersiowej u pacjentów stosujących Fostex; dławica piersiowa uważana jest za rzadkie działanie niepożądane związane z terapią Fostex.	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi.
Problemy ze snem, depresja lub uczucie przygnębienia, niepokój, uczucie nerwowości, pobudzenia lub rozdrażnienia, zaburzenia zachowania (nadpobudliwość psychoruchowa, zaburzenia snu, niepokój, depresja, agresja, zmiany w zachowaniu) głównie u dzieci	Długotrwałe przyjmowanie dużych dawek kortykosteroidów wziewnych może powodować pewne problemy psychologiczne i behawioralne. Zdarzenia te są częściej obserwowane u dzieci, jednak częstość ich występowania nie jest znana.	Zaleca się regularne monitorowanie pacjentów i w razie potrzeby zmniejszenie dawki leku.
Zmniejszenie gęstości mineralnej kości	Nawet jeśli do tej pory nie zgłoszono żadnego przypadku u pacjentów stosujących Fostex, dane uzyskane w wyniku przeglądu opublikowanej literatury sugerują związek pomiędzy długotrwałym stosowaniem dużych dawek	Zaleca się regularne monitorowanie pacjentów i w razie potrzeby zmniejszenie dawki leku.

	kortykosteroidów wziewnych a zmniejszeniem gęstości mineralnej kości.	
Bardzo duże stężenie kortyzolu we krwi (zespół Cushinga)	Odnotowano kilka przypadków zespołu Cushinga u pacjentów stosujących kortykosteroidy wziewne. Ryzyko rozwoju zespołu Cushinga jest większe u chorych długotrwale przyjmujących duże dawki kortykosteroidów wziewnych.	Zaleca się regularne monitorowanie pacjentów i w razie potrzeby zmniejszenie dawki leku.
Obrzęk skóry i błon śluzowych zwłaszcza oczu, twarzy, warg oraz gardła (obrzęk naczynioruchowy)	W rzadkich przypadkach Fostex może wywoływać reakcje alergiczne, takie jak obrzęk skóry i błon śluzowych zwłaszcza oczu, twarzy, warg oraz gardła. Wystąpienie tego zdarzenia może mieć poważne następstwa.	Fostex jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z nadwrażliwością na którykolwiek składnik leku.
Spowolnienie lub zatrzymanie akcji porodowej (działanie tokolityczne)/wady rozwojowe płodu	Brak danych klinicznych dotyczących stosowania Fostex u kobiet w ciąży. Wyniki badań na zwierzętach wykazały, że stosowanie dużych dawek kortykosteroidów powoduje powstawanie wad rozwojowych płodu; wiadomo również, że leki należące do tej samej grupy co formoterol mogą powodować spowolnienie lub zatrzymanie akcji porodowej.	Fostex nie powinien być stosowany u pacjentek w ciąży/w końcowym okresie ciąży ani u chorych będących w trakcie porodu, chyba że lekarz prowadzący zdecyduje inaczej.
Drżenie	Zgłaszano przypadki wystąpienia drżenia u niektórych pacjentów stosujących Fostex; jest to niezbyt często obserwowane działanie niepożądane. Ogólnie nie jest to poważna dolegliwość, jednak może mieć ona niekorzystny wpływ na wykonywanie niektórych codziennych czynności, takich jak spożywanie posiłków, golenie się lub pisanie.	Działanie niepożądane wymienione w ChPL i w <i>Ulotce dla Pacjenta</i> .
Zapalenie płuc	W badaniach klinicznych z zastosowaniem Fostex u pacjentów z POChP zapalenie płuc w większości przypadków wiązało się z poważnymi następstwami zdrowotnymi.	Działanie niepożądane wymienione w ChPL i w <i>Ulotce dla Pacjenta</i> .

	Dane pochodzące z opublikowanej literatury sugerują, że u pacjentów z POChP leczonych wziewnymi kortykosteroidami występuje zwiększone ryzyko rozwoju zapalenia płuc. W badaniach klinicznych z udziałem chorych z POChP zapalenie płuc było nieczęsto obserwowanym działaniem niepożądanym.	
--	--	--

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dane dotyczące ryzyka (w tym powody dla, których ryzyko jest uznane za potencjalne)
Opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży	U dzieci i młodzieży, zwłaszcza tych długotrwale leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych, możliwe jest występowanie zwiększonego ryzyka opóźnienia wzrostu. Nie jest jednak wiadome, czy może to mieć długotrwały wpływ na proces wzrostu u dzieci/młodzieży. W prowadzonych do tej pory badaniach klinicznych nie zgłaszano przypadków opóźnienia wzrostu u dzieci i młodzieży.

Potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dane dotyczące ryzyka (w tym powody, dla których ryzyko jest uznane za potencjalne)
Wzrost częstości działań niepożądanych związany z ekspozycją na dodatkowe dawki beklometazonu w wyniku zarówno codziennego stosowania Fostex w leczeniu astmy, jak i w terapii doraźnej (Zwiększona częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem większych niż zalecane dawek kortykosteroidu wziewnego [schemat dawkowania dla terapii podtrzymującej i doraźnej – ang. MART = <i>Maintenance and Reliever Therapy</i>])	Fostex może być przepisywany jako terapia podtrzymująca do codziennego kontrolowania objawów astmy i jednocześnie jako terapia doraźna w przypadku nagłego zaostrzenia objawów choroby, takich jak duszność, świszczący oddech oraz kaszel. W przypadku stosowania leku jednocześnie w terapii doraźnej może dojść do ekspozycji na duże dawki beklometazonu, co z kolei może skutkować zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (np. zahamowanie czynności kory nadnerczy). Dotychczas zgromadzone dane nie potwierdzają tej tezy ani nie pozwalają jej odrzucić, dlatego opisywane w tym punkcie zagrożenie zostało zakwalifikowane jako ryzyko potencjalne.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dane dotyczące ryzyka
Wpływ na niemowlęta karmione piersią	Brak informacji dotyczących wpływu leku na niemowlęta karmione piersią. Z tego względu nie zaleca się stosowania Fostex u kobiet karmiących piersią.
Bezpieczeństwo u dzieci w wieku 5–11 lat oraz u nastolatków w wieku 12–17 lat cierpiących na astmę	Nie dysponujemy danymi dotyczącymi informacjami na temat stosowania leku u dzieci i młodzieży w wieku 5–17 lat lub dostępne informacje na ten temat są ograniczone. Z tego względu Fostex nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18. r.ż., aż do czasu uzyskania dodatkowych danych.
Stosowanie w populacji pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby lub nerek	Nie dysponujemy danymi klinicznymi dotyczącymi stosowania Fostex u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby lub nerek, jednak teoretycznie brak powodów, aby sugerować potrzebę dostosowania dawki Fostex w tej populacji chorych.

Poniżej przedstawiono zagrożenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do Fostex NEXThaler® w postaci DPI:

Istotne rozpoznane ryzyko

Ryzyko	Dane dotyczące ryzyka	Działania zapobiegawcze
Małe stężenie potasu we krwi (hipokaliemia)	Nawet jeśli w badaniach klinicznych z zastosowaniem Fostex NEXThaler® żaden taki przypadek nie został zgłoszony jako działanie niepożądane, Fostex NEXThaler® może powodować znaczący spadek stężenia potasu w surowicy. Ponadto może dochodzić do wystąpienia poważniejszych przypadków hipokaliemii u pacjentów z małym stężeniem we krwi potasu przed rozpoczęciem terapii, chorych z zawałem mięśnia sercowego lub u osób przyjmujących leki, które mogą zmniejszać stężenie potasu.	Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z niekontrolowanym farmakologicznie niskim poziomem potasu, u chorych z ciężką astmą oraz u osób przyjmujących leki zmniejszające stężenie potasu, np. inne leki przeciwastmatyczne (teofilina, aminofilina, leki steroidowe) lub diuretyki (leki moczopędne), lub leki kardiologiczne (digoksyna). Zaleca się monitorowanie stężenia potasu we krwi.
Zahamowanie czynności kory nadnerczy	Kora nadnerczy jest odpowiedzialna za wytwarzanie hormonów, takich jak glikokortykosteroidy. W rzadkich przypadkach może	Zaleca się regularne monitorowanie pacjentów i, jeśli to możliwe, zmniejszenie dawki leku.

Numer: CPV_CHF 1535_RMP_9
 Substancja czynna: Beklometazonu dipropionian *plus* formoterolu fumaran dwuwodny
 Wersja: 9.
 Data publikacji: 12 maja 2014 r.

	wystąpić zahamowanie czynności kory nadnerczy, szczególnie u pacjentów długotrwale przyjmujących duże dawki kortykosteroidów wziewnych, takich jak beklometazon (jedna z substancji czynnych wchodzących w skład Fostex NEXThaler®). Jednakże w przypadku kortykosteroidów wziewnych obserwuje się mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń czynności kory nadnerczy niż po podaniu doustnym.	
Duże stężenie cukru we krwi (hiperglikemia)	Wiadomo, że formoterol (jedna z substancji czynnych wchodzących w skład Fostex NEXThaler®) powoduje zwiększenie stężenia glukozy we krwi; odnotowano kilka takich przypadków u pacjentów leczonych Fostex NEXThaler®. Może to utrudniać pacjentom z cukrzycą kontrolowanie stężenia glukozy we krwi.	U pacjentów z cukrzycą zaleca się przeprowadzenie pomiaru stężenia glukozy we krwi przed rozpoczęciem leczenia oraz jego monitorowanie w trakcie terapii.
Napad astmy (przełom astmatyczny)/nasilająca się duszność, kaszel, świszczący oddech bezpośrednio po zastosowaniu leku (paradoksalny skurcz oskrzeli)	Ryzyko pogorszenia objawów astmy, w tym natężenia duszności, kaszlu, świszczącego oddechu lub ucisku w klatce piersiowej, występuje u wszystkich pacjentów z astmą. Napad astmy może mieć nasilenie od łagodnego do zagrażającego życiu. Skurcz oskrzeli wywołany jest nieprawidłowym skurczem mięśni gładkich oskrzeli, co z kolei skutkuje nagłym zwężeniem oskrzeli i niedrożnością dróg oddechowych. Podobnie jak w przypadku innych terapii wziewnych istnieje ryzyko, że stosowanie takich leków, jak Fostex NEXThaler® może skutkować wystąpieniem skurczu oskrzeli.	Napadowi astmy ani paradoksalnemu skurczowi oskrzeli nie można zapobiec, ale można złagodzić ich natężenie poprzez szybką interwencję medyczną. W razie nasilenia objawów astmy, trudności w ich kontrolowaniu lub gdy terapia doraźna nie skutkuje poprawą objawów pacjent winien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. W przypadku wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli należy natychmiast przerwać terapię i bezzwłocznie zastosować szybko działający doraźny lek wziewny w celu złagodzenia objawów.

Nieprawidłowy zapis elektrokardiografii (EKG) (wydłużenie skorygowanego odstępu QT [QTc])/zaburzenia kardiologiczne, takie jak przyspieszenie rytmu serca lub zaburzenia rytmu serca (częstoskurcz/tachyarytmia).	Formoterol może powodować nieprawidłowy zapis EKG (wydłużenie odstępu QTc). U pacjentów z nieprawidłowym zapisem EKG (oraz u chorych zagrożonych wystąpieniem takich nieprawidłowości) powstałymi z innych powodów oraz ze schorzeniami kardiologicznymi, którzy stosują Fostex NEXThaler®, może wystąpić ryzyko dodatkowego wydłużenia odstępu QTc oraz poważnych zaburzeń rytmu serca. U pacjentów stosujących Fostex NEXThaler® zgłaszano przypadki zaburzeń wydłużenia odstępu QTc oraz częstoskurczu.	Zaleca się zachowanie ostrożności (w tym monitorowanie chorych) w przypadku pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, w tym z nieregularnym rytmem serca lub kołataniem serca, lub z nieprawidłowym zapisem EKG. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania z lekami przeciwyrytmicznymi (chinidyna, dizopiramid, prokainamid), lekami przeciwhistaminowymi (używany w leczeniu reakcji alergicznych), środkami stosowanymi w leczeniu depresji i schorzeń psychicznych, takimi jak inhibitory oksydazy monoaminowej (fenelzyna, izokarboksazyd), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, imipramina), fenotiazynami (które mogą powodować nieprawidłowy zapis EKG oraz zaburzenia rytmu serca) oraz z określonymi lekami stosowanymi w znieczuleniu anestezjologicznymi.
Podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (jaskra)	Nawet jeśli w badaniach klinicznych żaden taki przypadek nie został zgłoszony, terapia Fostex NEXThaler® może skutkować rozwojem jaskry – podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego – która może rozwinąć się w wyniku długotrwałego stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych. Wraz z upływem czasu wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego skutkuje uszkodzeniem włókien nerwu wzrokowego.	Zaleca się regularne monitorowanie pacjentów i w razie potrzeby zmniejszenie dawki leku.
Mętnienie soczewki oka skutkujące niewyraźnym widzeniem (zaćma)	Nawet jeśli w badaniach klinicznych żaden taki przypadek nie został zgłoszony,	Zaleca się regularne monitorowanie pacjentów i w razie potrzeby zmniejszenie

Numer: CPV_CHF 1535_RMP_9

Substancja czynna: Beklometazonu dipropionian *plus* formoterolu fumaran dwuwodny

Wersja: 9.

Data publikacji: 12 maja 2014 r.

	terapia Fostex NEXThaler® może prowadzić do powstania zaćmy – niewyraźnego widzenia – która może rozwinąć się w wyniku długotrwałego stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych.	dawki leku.
Nieregularny rytm serca (migotanie przedsionków)	Migotanie przedsionków jest najczęściej występującą postacią arytmii; wystąpienie tego zdarzenia może prowadzić do poważnych następstw. Nawet jeśli w badaniach klinicznych żaden taki przypadek nie został zgłoszony terapia Fostex NEXThaler® może skutkować wystąpieniem tego działania niepożądanego. Pacjenci z innymi chorobami kardiologicznymi mogą być bardziej narażeni na wystąpienie migotania przedsionków.	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi.
Ból pochodzenia sercowego umiejscowiony w okolicy zamostkowej (dławica piersiowa)	Dławica piersiowa charakteryzuje się dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej spowodowanymi niedostatecznym zaopatrzeniem mięśnia sercowego w tlen. W badaniach klinicznych zgłoszono kilka przypadków dławicy piersiowej u pacjentów stosujących Fostex NEXThaler®; dławica piersiowa uważana jest za niezbyt częste działanie niepożądane związane z terapią Fostex NEXThaler®.	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi.
Problemy ze snem, depresja lub uczucie przygnębienia, niepokój, uczucie nerwowości, poburzenia lub rozdrażnienia, zaburzenia zachowania (nadpobudliwość psychoruchowa, zaburzenia snu, niepokój, depresja, agresja, zmiany w zachowaniu) głównie u dzieci	Długotrwałe przyjmowanie dużych dawek kortykosteroidów wziewnych może powodować pewne problemy psychologiczne i behawioralne. Zdarzenia te są częściej obserwowane u dzieci, jednak częstość ich występowania nie jest znana.	Zaleca się regularne monitorowanie pacjentów i w razie potrzeby zmniejszenie dawki leku.
Zmniejszenie gęstości mineralnej kości	Nawet jeśli do tej pory nie zgłoszono żadnego przypadku u	Zaleca się regularne monitorowanie pacjentów i w

Numer: CPV_CHF 1535_RMP_9
 Substancja czynna: Beklometazonu dipropionian *plus* formoterolu fumaran dwuwodny
 Wersja: 9.
 Data publikacji: 12 maja 2014 r.

	pacjentów stosujących Fostex NEXThaler®, dane uzyskane w wyniku przeglądu opublikowanej literatury sugerują związek pomiędzy długotrwałym stosowaniem dużych dawek kortykosteroidów wziewnych a zmniejszeniem gęstości mineralnej kości.	razie potrzeby zmniejszenie dawki leku.
Bardzo wysoki poziom kortyzolu we krwi (zespół Cushinga)	Odnotowano kilka przypadków zespołu Cushinga u pacjentów stosujących wziewne kortykosteroidy. Ryzyko rozwoju zespołu Cushinga jest większe u chorych długotrwale przyjmujących duże dawki kortykosteroidów wziewnych.	Zaleca się regularne monitorowanie pacjentów i w razie potrzeby zmniejszenie dawki leku.
Obrzęk skóry i błon śluzowych zwłaszcza oczu, twarzy, warg oraz gardła (obrzęk naczynioruchowy)	Terapia Fostex NEXThaler® może wywoływać reakcje alergiczne, takie jak obrzęk skóry i błon śluzowych zwłaszcza oczu, twarzy, warg oraz gardła. Wystąpienie tego zdarzenia może mieć poważne następstwa.	Fostex NEXThaler® jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z nadwrażliwością na którykolwiek składnik leku.
Spowolnienie lub zatrzymanie akcji porodowej (działanie tokolityczne)/wady rozwojowe płodu	Brak danych klinicznych dotyczących stosowania Fostex NEXThaler® u kobiet w ciąży. Wyniki badań na zwierzętach dowiodły, że stosowanie dużych dawek kortykosteroidów skutkuje powstawaniem wad rozwojowych płodu; wiadomo również, że leki należące do tej samej grupy co formoterol mogą powodować spowolnienie lub zatrzymanie akcji porodowej.	Fostex NEXThaler® nie powinien być stosowany u pacjentek w ciąży/w końcowym okresie ciąży ani u chorych będących w trakcie porodu, chyba że lekarz prowadzący zdecyduje inaczej.
Drżenie	W badaniach klinicznych często zgłaszano przypadki wystąpienia drżenia u pacjentów stosujących Fostex NEXThaler®. Drżenie obserwowano wyłącznie w grupie pacjentów stosujących największą dawkę leku (dwie inhalacje dwa razy na dobę); występowało ono najczęściej w początkowej fazie leczenia,	Działanie niepożądane wymienione w ChPL i w <i>Ulotce dla Pacjenta</i> .

	miało charakter łagodny i przemijający. Ogólnie nie jest to poważna dolegliwość, jednak może mieć ona niekorzystny wpływ na wykonywanie niektórych codziennych czynności, takich jak spożywanie posiłków, golenie się lub pisanie.	
--	---	--

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dane dotyczące ryzyka (w tym powody, dla których ryzyko jest uznane za potencjalne)
Opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży	U dzieci i młodzieży, zwłaszcza tych długoterminowo leczonych wysokimi dawkami kortykosteroidów wziewnych, możliwe jest występowanie zwiększonego ryzyka opóźnienia wzrostu. Nie jest jednak wiadome, czy może to mieć długoterminowy wpływ na proces wzrostu u dzieci/młodzieży. W prowadzonych do tej pory badaniach klinicznych nie zgłaszano przypadków opóźnienia wzrostu u dzieci i młodzieży.

Potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dane dotyczące ryzyka (w tym powody, dla których ryzyko jest uznane za potencjalne)
Problemy płucne przy długotrwałym stosowaniu leku związane z odkładaniem się w płucach nieaktywnego składnika (magnezu stearynian) obecnego w inhalatorze (toksyczność płucna w wyniku odkładania się w płucach magnezu stearynianu obecnego w składzie leku).	Magnezu stearynian jest nieaktywnym składnikiem (substancją pomocniczą) dodawaną w małych ilościach do inhalatorów proszkowych, takich jak Fostex NEXThaler® w celu zoptymalizowania i usprawnienia procesu wytwarzania leku. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono występowania toksyczności płucnej, niemniej jednak możliwe jest, że w wyniku długotrwałego stosowania leku magnezu stearynian może gromadzić się w drogach oddechowych, co może wiązać się z ryzykiem rozwoju działań niepożądanych ze strony płuc związanych z odpowiedzią immunologiczną, zwłaszcza u dzieci. Na podstawie dostępnych danych oraz biorąc pod uwagę powszechne stosowanie tej substancji w inhalatorach proszkowych, wydaje się, że ryzyko występowania toksyczności płucnej i jej wpływ na zdrowie publiczne są bardzo niewielkie.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dane dotyczące ryzyka
Wpływ na niemowlęta karmione piersią.	Brak informacji dotyczących wpływu leku na niemowlęta karmione piersią. Z tego względu nie zaleca się stosowania Fostex NEXThaler® u kobiet karmiących piersią.
Bezpieczeństwo u dzieci w wieku 5–11 lat oraz u nastolatków w wieku 12–17 lat cierpiących na astmę.	Nie dysponujemy danymi dotyczącymi stosowania leku u dzieci i młodzieży w wieku 5–17 lat lub dostępne informacje na ten temat są ograniczone. Z tego względu Fostex NEXThaler® nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18. r.ż., aż do czasu uzyskania dodatkowych danych.
Bezpieczeństwo długotrwałego stosowania Fostex NEXThaler®	Nie badano bezpieczeństwa długotrwałego stosowania Fostex NEXThaler®.
Stosowanie w populacji pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby lub nerek.	Nie dysponujemy danymi klinicznymi dotyczącymi stosowania Fostex NEXThaler® u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby lub nerek, jednak teoretycznie brak powodów, aby sugerować potrzebę dostosowania dawki Fostex NEXThaler® w tej populacji chorych.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności mających na celu minimalizowanie ryzyka w odniesieniu do określonych zagrożeń

Nie planuje się żadnych dodatkowych działań mających na celu minimalizację ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Lista badań ujętych w planie rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Badanie/aktywność (wraz z numerem badania)	Cele	Podjęmowane kwestie dotyczące bezpieczeństwa/skuteczności	Status	Planowana data przedłożenia (wstępnych i) ostatecznych wyników
Badanie po wprowadzeniu produktu do obrotu	Ocena: – wskaźnika długości ciała w populacji pediatrycznej w trackie 12-miesięcznej obserwacji; – ryzyka wystąpienia	Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży.	Planowane po zarejestrowaniu produktu we wskazaniu do stosowania w populacji pediatrycznej.	Nieznany

Numer: CPV_CHF 1535_RMP_9
 Substancja czynna: Beklometazonu dipropionian *plus* formoterolu fumaran dwuwodny
 Wersja: 9.
 Data publikacji: 12 maja 2014 r.

	rzadziej występujących zdarzeń niepożądanych, takich jak zgon, złamanie kości, zaburzenia czynności serca; – odsetka zaostrzeń astmy.			
--	--	--	--	--

Badania, których przeprowadzenie jest warunkiem dopuszczenia produktu do obrotu.

Przeprowadzenie opisanego powyżej badania stanowi warunek dopuszczenia produktu do obrotu.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Kluczowe zmiany w Planie Zarządzania Ryzykiem w porządku chronologicznym.

Wersja dokumentu	Data zatwierdzenia	Zagrożenia dotyczące bezpieczeństwa	Komentarz
01	15 lutego 2007 r.	<u>Istotne rozpoznane ryzyko:</u> Wszystkie działania niepożądane wskazane w ChPL w punkcie 4.8 uznane zostały za istotne rozpoznane ryzyko; jednakże częste działania niepożądane nie mają ciężkiego charakteru, natomiast ciężkie zdarzenia należą do kategorii rzadkich/bardzo rzadkich. <u>Istotne potencjalne ryzyko:</u> Nie stwierdzono żadnego przewidywalnego istotnego potencjalnego ryzyka. <u>Istotne brakujące informacje:</u> Dane dotyczące ciąży, laktacji oraz informacje dotyczące stosowania u pacjentów poniżej 12. r.ż.	Wersja pierwsza RMP w UE
02	23 października 2007 r.	Żadne zagadnienie nie zostało dodane ani usunięte.	Aktualizacja badania farmakoepidemiologicznego mająca na celu wykluczenie paradoksalnego skurczu oskrzeli wykonana na

Numer: CPV_CHF 1535_RMP_9
 Substancja czynna: Beklometazonu dipropionian *plus* formoterolu fumaran dwuwodny
 Wersja: 9.
 Data publikacji: 12 maja 2014 r.

			prośbę brytyjskiego eksperta w dziedzinie bezpieczeństwa.
03	10 grudnia 2010 r.	<u>Istotne rozpoznane ryzyko:</u> – Hipokaliemia – Zahamowanie czynności kory nadnerczy – Hiperglikemia – Przełom astmatyczny/paradoksalny skurcz oskrzeli – Wydłużenie odstępu QTc, częstoskurcz, tachyarytmia – Jaskra – Zaćma – Migotanie przedsionków – Granulocytopenia – Małopłytkowość – Dławica piersiowa – Omamy – Zmniejszenie gęstości mineralnej kości – Zespół Cushinga – Obrzęk naczynioruchowy – Wady rozwojowe płodu/działanie tokolityczne – Drżenie <u>Istotne potencjalne ryzyko:</u> – Zapalenie płuc – Opóźnienie wzrostu (u dzieci i młodzieży) <u>Istotne brakujące informacje:</u> – Wpływ na niemowlęta karmione piersią. – Bezpieczeństwo u dzieci w wieku 5–11 lat oraz u nastolatków w wieku 12–18 lat cierpiących na astmę.	Aktualizacja RMP w UE w związku z wnioskiem składanym w Australii.
04	9 maja 2011 r.	W kategorii potencjalne ryzyko dodano: <i>Długoterminowa toksyczność płucna spowodowana obecnością magnezu stearynianu w składzie leków w postaci DPI.</i>	Aktualizacja w związku z przedłożeniem wniosku dotyczącego Fostex NEXThaler®.
05	15 listopada 2011 r.	Zidentyfikowano nowe potencjalne ryzyko:	Aktualizacja dotycząca wariantu terapeutycznego

Numer: CPV_CHF 1535_RMP_9
 Substancja czynna: Beklometazonu dipropionian *plus* formoterolu fumaran dwuwodny
 Wersja: 9.
 Data publikacji: 12 maja 2014 r.

		<i>Zwiększona częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem większych niż zalecane dawek kortykosteroidu wziewnego u pacjentów stosujących schemat dawkowania dla terapii MART.</i>	z zastosowaniem schematu dawkowania dla terapii MART.
06	20 lutego 2012 r.	W kategorii istotne brakujące informacje dodano: <i>Bezpieczeństwo długotrwałego stosowania Fostex NEXThaler®.</i>	Aktualizacja w związku z odpowiedzią na przedłożony wniosek dotyczący leku Fostex NEXThaler®.
07	12 czerwca 2012 r.	Żadne zagadnienie nie zostało dodane ani usunięte.	Aktualizacja uzasadnienia propozycji dotyczącej istotnej brakującej informacji <i>Bezpieczeństwo długotrwałego stosowania Fostex NEXThaler®</i> w odpowiedzi na prośbę referencyjnego państwa członkowskiego, zgłoszonej w trakcie przeprowadzania zdecentralizowanej procedury zatwierdzenia dotyczącej Fostex NEXThaler®.
08	25 marca 2013 r.	Istotne rozpoznane ryzyko <i>omamy</i> zostało zawarte i wyrażone w terminologii zalecanej przez Grupę Roboczą ds. Monitorowania Bezpieczeństwa Produktów Leczniczych (PhVWP): <i>Nadpobudliwość psychoruchowa, zaburzenia snu, niepokój, depresja, agresja, zmiany w zachowaniu (głównie u dzieci).</i> W wyniku ponownej oceny <i>Zapalenie płuc</i> zostało przeniesione z kategorii potencjalnego ryzyka do kategorii rozpoznanego ryzyka w odniesieniu do pacjentów z POChP leczonych Fostex w postaci pMDI.	Nowy format RMP zgodnie z wytycznymi GVP dotyczącymi modułu V. Aktualizacja w związku z przedłożeniem wniosku dotyczącego leczenia POChP z zastosowaniem Fostex w postaci pMDI.

Numer: CPV_CHF 1535_RMP_9
 Substancja czynna: Beklometazonu dipropionian *plus* formoterolu fumaran dwuwodny
 Wersja: 9.
 Data publikacji: 12 maja 2014 r.

09	maj 2014 r.	<u>Brakujące informacje:</u> Stosowanie w populacji pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby/ nerek.	Aktualizacja dotycząca wniosków o rozszerzenie asortymentu dla pozwoleń na dopuszczenie do obrotu odnośnie Fostex w postaci pMDI 200/6 oraz Fostex NEXThaler® w postaci DPI 200/6.
----	-------------	--	--

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Thiagarajah S, Grynstejn M, Lear E, Azar I. Ventricular arrhythmias after terbutaline administration to patients anesthetized with halothane. *Anesth Analg* (1986) 65, 417–8.
- ² The global Burden of Asthma report, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from www.ginasthma.org
- ³ The global Burden of Asthma report, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from www.ginasthma.org
- ⁴ Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Health Statistics, National Health Interview Survey Raw Data, 2007. Analysis by the American Lung Association Research and Program Services Division using SPSS and SUDAAN software
- ⁵ <http://www.mayoclinic.com/health/childhood-asthma/DS00849/DSECTION=risk-factors>
- ⁶ Asthma and Allergy Foundation of America. <http://www.aafa.org/display.cfm?id=8&sub=16&cont=44>
- ⁷ Burden of Lung Disease 2006, 2nd edition. British Thoracic Society
- ⁸ Prevalence of asthma among children in France. Delmas MC, Guignon N, Leynaert B, Com-Ruelle L, Annesi-Maesano I, Herbert JB, Fuhrman C. *Arch Pediatr*. 2009 Sep;16(9):1261-9.
- ⁹ ENHIS Fact sheet 3.1 May 2007
- ¹⁰ Current prevalence of asthma in schoolchildren in San Sebastián. Oñate Vergara E, Pérez-Yarza EG, Emparanza Knörr JJ, Figueroa de la Paz A, Sardón Prado O, Sota Busselo I, Aldasoro Ruiz A, Mintegui Aramburu J. *An Pediatr* (Barc). 2006 Mar; 64(3):224-8.
- ¹¹ American Lung Association <http://www.lungusa.org/finding-cures/our-research/epidemiology-and-statistics-rpts.html>
- ¹² The global Burden of Asthma report, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from www.ginasthma.org
- ¹³ The global Burden of Asthma report, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from www.ginasthma.org
- ¹⁴ Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2099-107
- ¹⁵ Compalati E, Ridolo E, Passalacqua G, Braidò F, Villa E, Canonica GW. The link between allergic rhinitis and asthma: the united airways disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010 May;6(3):413-23.
- ¹⁶ Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Aug;105(2):99-106; quiz 107-9, 117.
- ¹⁷ *Chest*; V.121; No.5; Suppl; 5/02; p121S.
- ¹⁸ Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030, *PLoS Med* 2006; 3:e442.
- ¹⁹ Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030, *PLoS Med* 2006; 3:e442.
- ²⁰ Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*, 2006; 28: 523-32.
- ²¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; www.goldcopd.org
- ²² Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; www.goldcopd.org
- ²³ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; www.goldcopd.org
- ²⁴ Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89
- ²⁵ Calverley PM, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–56
- ²⁶ Calverley PM, Boonsawat Z, Zhong N, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912-9

Numer: CPV_CHF 1535_RMP_9
Substancja czynna: Beklometazonu dipropionian *plus* formoterolu fumaran dwuwodny
Wersja: 9.
Data publikacji: 12 maja 2014 r.

- ²⁷ Mahler DA, Wire P, Horstmann D et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the diskus device in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Crit Care Med* 2002; 166: 1084-91
- ²⁸ Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide-formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003, 21: 74-81
- ²⁹ Cockcroft DW, Swystun VA. Functional antagonism: tolerance produced by inhaled beta-2 agonists. *Thorax* 1996; 51: 1051-6
- ³⁰ Boulet LP, Cartier A, Milot J, et al. Tolerance to the protective effects of salmeterol on methacholine-induced bronchoconstriction: influence of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 1998; 11: 1091-7
- ³¹ Tan KS, McFarlane LC, Lipworth BJ. Concomitant administration of low-dose prednisolone protects against in vivo beta-2-adrenoceptor subsensitivity induced by regular formoterol. *Chest* 1998; 113: 34-41
- ³² Aziz I, Lipworth BJ. A bolus of inhaled budesonide rapidly reverses airway subsensitivity and b2-adrenoceptor down-regulation after regular inhaled formoterol. *Chest* 1999; 115: 623-8
- ³³ Giannini D, Bacci E, Dente FL, et al. Inhaled beclomethasone dipropionate reverts tolerance to the protective effect of salmeterol on allergen challenge. *Chest* 1999; 115: 629-34
- ³⁴ Mak JC, Nishikawa M, Shirasaki H, et al. Protective effects of a glucocorticoid on downregulation of pulmonary beta-2 adrenergic receptors in vivo. *J Clin Invest* 1995; 96: 99-106
- ³⁵ Baraniuk JN, Ali M, Brody D, et al. Glucocorticosteroids induce beta-2-adrenergic receptor function in human nasal mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 704-10
- ³⁶ Eickelberg O, Roth M, Lox R, et al. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by beta2-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 1005-10
- ³⁷ Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89
- ³⁸ Briggs A, Glick H, Lozano-Ortega G, et al. Is treatment with ICS and LABA cost-effective for COPD? Multinational economic analysis of the TORCH study. *Eur Respir J Express*.
- ³⁹ Adapted from Siafakas NM et al., 1995, *European Respiratory Journal*, 1398-420.
- ⁴⁰ Oxford Textbook of Medicine. Warrell D, Cox TM, Firth JD, Benz EJ. *Oxford University Press*, Feb 2004
- ⁴¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; www.goldcopd.org
- ⁴² Journal of the American College of Cardiology; V.49; No.2; 2007; p171
- ⁴³ Thorax; V.63; 2008; p1110
- ⁴⁴ Chest; V.134; No.4; Suppl; 10/08; p43S
- ⁴⁵ International Journal of Cardiology; V.111; 2006; p365
- ⁴⁶ American Journal of Clinical Nutrition; V.83; 2006; p735
- ⁴⁷ Clinical Pulmonary Medicine; V.12; No.4; 7/05; p205
- ⁴⁸ The American Journal of Medicine; V.114; 1/03; p10
- ⁴⁹ The Laryngoscope; V.113; 7/03; p1199
- ⁵⁰ The Laryngoscope; V.113; 7/03; p1199
- ⁵¹ Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333-9.
- ⁵² Benfield T, Lange P, Vestbo J. COPD stage and risk of hospitalisation for infectious disease. *Chest* 2008; 134:46-53
- ⁵³ SmPC for Atimos Modulite TM (formoterol), Chiesi Farmaceutici S.p.A.
- ⁵⁴ SmPC for Atimos Modulite TM (formoterol), Chiesi Farmaceutici S.p.A.
- ⁵⁵ SmPC for Clenil Modulite TM (BDP), Chiesi Farmaceutici S.p.A
- ⁵⁶ The global Burden of Asthma report, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from www.ginasthma.org

- ⁵⁷ Junming GU et al. Open-label, uncontrolled clinical study of formoterol, a selective β_2 -receptor agonist, in patients with bronchial asthma and asthmatic bronchitis, *Curr. Ther. Res.* 2001;62:530-537
- ⁵⁸ www.pedinet.it
- ⁵⁹ Wilton LV, Shakir SA. A post-marketing surveillance study of formoterol (Foradil®). *Drug Safety* 2002; 25(3): 213-223
- ⁶⁰ Oxford Textbook of Medicine
- ⁶¹ Maxwell DL, Webb J. Adverse effects of inhaled corticosteroids. *BMJ* 1989; 298: 827-8
- ⁶² Brown PH, et al. Large volume spacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. *Thorax* 1993; 48: 233-8
- ⁶³ Wilton LV, Shakir SA. A post-marketing surveillance study of formoterol (Foradil®). *Drug Safety* 2002; 25(3): 213-223
- ⁶⁴ Faul JL, Tormey W, Tormey V, Burke C. High dose inhaled corticosteroids and dose dependent loss of diabetic control. *BMJ.* 1998 Nov 28; 317 (7171):1491
- ⁶⁵ Gustavo J. Rodrigo, Carlos Rodrigo, and Jesse B. Hall. Acute Asthma in Adults: A Review. *CHEST* March 2004 vol. 125 no. 3 1081-1102
- ⁶⁶ Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy.* 2009 Feb; 39(2): 193-202
- ⁶⁷ FDA Drug Safety Communication: New safety requirements for long-acting inhaled asthma medications called Long-Acting β -Agonists (LABAs) found at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm>
- ⁶⁸ Cardiology. Crawford MH, Di Marco JP Eds. Mosby International, 2001
- ⁶⁹ The Epidemiology of Eye Disease. Johnson GJ, Minassian DC et al. 2nd Ed. 2003, Arnold
- ⁷⁰ The Epidemiology of Eye Disease. Johnson GJ, Minassian DC et al. 2nd Ed. 2003, Arnold.
- ⁷¹ The Epidemiology of Eye Disease. Johnson GJ, Minassian DC et al. 2nd Ed. 2003, Arnold
- ⁷² Atrial fibrillation. From Bench to Bedside. Eds Natale A, Jalife J. 2008. Humana Press
- ⁷³ CMDh/PhVWP/027/2010 of December 2010
- ⁷⁴ Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe-a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005 Aug;15(4):357-76
- ⁷⁵ Belfer ML. Child and adolescent mental disorders: the magnitude of the problem across the globe. *J Child Psychol Psychiatry.* 2008 Mar;49(3):226-36
- ⁷⁶ Jones A, Fay JK, Burr ML, et al., Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD003537
- ⁷⁷ Osteoporosis. Ed. Stevenson JC, Lindsay R. 1998, Chapman & Hall.
- ⁷⁸ Samaras K, Pett S, Gowers A, McMurchie M, Cooper DA. Iatrogenic Cushing's syndrome with osteoporosis and secondary adrenal failure in human immunodeficiency virus-infected patients receiving inhaled corticosteroids and ritonavir-boosted protease inhibitors: six cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul; 90(7):4394-8.
- ⁷⁹ Bierman, Pearlman, Shapiro and Busse. Allergy, Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood. 3rd Ed. 1980. W B Saunders, Philadelphia.
- ⁸⁰ Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th Ed.
- ⁸¹ Blais L, Forget A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women.. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Jun; 121(6):1379-84, 1384.e1.
- ⁸² Blais L, Beauchesne MF et al. Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. *Thorax.* 2007 Apr; 62(4):320-8.
- ⁸³ Wilton LV, Shakir SA. A post-marketing surveillance study of formoterol (Foradil®). *Drug Safety* 2002; 25(3): 213-223
- ⁸⁴ Namazy JA, Schatz M, Current Guidelines for the Management of Asthma During Pregnancy. *Immunol Allergy Clin N Am* 26 (2006) 93- 102

- ⁸⁵ Louis ED. Environmental Epidemiology of Essential Tremor. *Neuroepidemiology*. 2008 October; 31(3): 139–149
- ⁸⁶ Gelenberg AJ, Jefferson JW, Lithium Tremor, *J Clin Psychiatry*. 1995, Jul;56(7):283-7
- ⁸⁷ Mayo Clinic: <http://www.mayoclinic.com/health/essential-tremor/DS00367/DSECTION=complications>
- ⁸⁸ Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89
- ⁸⁹ McKeever T, Harrison T, et al. Inhaled Corticosteroids and the Risk of Pneumonia in People with Asthma. A case-control study. *Chest*.2013;144(6):1788-1794.
- ⁹⁰ Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89
- ⁹¹ Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012
- ⁹² Calverley PM, Boonsawat Z, Zhong N, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912-9
- ⁹³ Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 19–26
- ⁹⁴ Rennard SI, Tashkin DP, McElhatten J et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs* 2009; 69: 549-65
- ⁹⁵ Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50µg) or salmeterol (50µg) on COPD exacerbations. *Respir Med* 2008; 102: 1099-1108
- ⁹⁶ Kardos P, Wencker M, Glaab T, et al. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive airways disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 144-9
- ⁹⁷ Crim, Calverley, Anderson, Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results, *Eur. Respir. J*, 2009; 34; 641-647
- ⁹⁸ Crim, Calverley, Anderson, Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results, *Eur. Respir. J*, 2009; 34; 641-647
- ⁹⁹ Davis PB, Kerckmar CM. Growth in children with chronic lung disease. *N Engl J Med* 2000;342:887–8.
- ¹⁰⁰ Sharek PJ, et al. Beclometasone for asthma in children: effects on linear growth. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*; Issue 3. Chichester: John Wiley; 1999
- ¹⁰¹ Skoner DP, et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclometasone dipropionate. Abstract: *Pediatrics* 2000; 105: 415–16
- ¹⁰² Dahl R. Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Respiratory Medicine*; 2006;100: 1307-1317
- ¹⁰³ Mallinckrodt Inc. <http://www.mallchem.com/msds/englishhtml/M0230.htm>
- ¹⁰⁴ Stockley's Drug Interactions
- ¹⁰⁵ Shader RI, Greenblatt DJ. MAOIs and drug interactions—a proposal for a clearinghouse. *J Clin Psychopharmacol* (1985) 5, A17
- ¹⁰⁶ Lefebvre H, Richard R, Noblet C, Moore N, Wolf L-M. Life-threatening pseudo-pheochromocytoma after toloxatone, terbutaline, and phenylephrine. *Lancet* (1993) 341, 555–6
- ¹⁰⁷ Thiagarajah S, Grynstejn M, Lear E, Azar I. Ventricular arrhythmias after terbutaline administration to patients anesthetized with halothane. *Anesth Analg* (1986) 65, 417–8