

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20080070
Разрешение №	64480 / 25-01-2024
ВГ/МА/МР	
Одобрение №	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ФОСТЕР 100/6 микрограма/ доза, разтвор под налягане за инхалация
FOSTER 100/6 micrograms per actuation pressurised inhalation solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка доза (впръскана от дозатора) съдържа:

100 микрограма беклометазон дипропионат (*beclometasone dipropionate*) и 6 микрограма формотерол фумарат дихидрат (*formoterol fumarate dihydrate*). Инхалаторната доза (доставена от накрайника), съответства на 84.6 микрограма беклометазон дипропионат и 5.0 микрограма формотерол фумарат дихидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор под налягане за инхалация.
Безцветен до жълтеникав разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Астма

ФОСТЕР е показан за редовно лечение на астма, когато е подходяща употребата на комбинирани лекарствени продукти (инхалаторни кортикостероиди и бета 2- агонисти с продължително действие) при:

- пациенти, които не се контролират адекватно от инхалаторни кортикостероиди или от инхалаторни бързодействащи бета 2- агонисти, прилагани при необходимост, или
- пациенти, които вече са контролирани адекватно от комбинацията на инхалаторни кортикостероиди или инхалаторни бета 2- агонисти с продължително действие.

ХОББ

Симптоматично лечение на пациенти с тежка хронична обструктивна белодробна болест, ХОББ (ФЕО₁ < 50% от очаквания нормален) и анамнеза за многократни екзацербации, които имат изразени симптоми, въпреки редовното лечение с дългодействащи бронходилататори.

4.2 Дозировка и начин на приложение

ФОСТЕР е лекарствен продукт за инхалаторно приложение.

Дозировка

1. Дозировка за пациенти с астма



АСТМА

ФОСТЕР не е предназначен за начално лечение на астма. Дозировката на компонентите на ФОСТЕР е индивидуална и трябва да се приспособи към тежестта на заболяването. Това трябва да се има предвид не само при започване на лечение с комбинирани продукти, но и в случаите, когато поддържащата доза подлежи на промяна. Ако отделният пациент има нужда от комбинация от дози, различни от наличните във ФОСТЕР, трябва да се предпишат подходящите дози от бета 2-агонист и/или кортикостероид под формата на отделни инхалатори.

Беклометазон дипропионат във ФОСТЕР е с изключително фино разпределение на размера на частиците, което се проявява като по-силно изразен ефект, отколкото формите на беклометазон дипропионат с не толкова фино разпределение на частиците (100 микрограма беклометазон дипропионат с изключително фино разпределение на размера на частиците във ФОСТЕР са еквивалентни на 250 микрограма от беклометазон дипропионат в лекарствена форма с не толкова фино разпределение на частиците). Ето защо, общата дневна доза беклометазон дипропионат, съдържаща се във ФОСТЕР трябва да бъде по-ниска от общата дневна доза беклометазон дипропионат в лекарствени форми с не толкова фино разпределение на частиците.

Това трябва да се има предвид, когато пациентът преминава от прием на лекарствени форми с не толкова фино разпределение на частиците на беклометазон дипропионат към ФОСТЕР; дозата от беклометазон дипропионат трябва да бъде по-ниска и съобразена с индивидуалните нужди на пациента.

Съществуват два подхода за лечение:

А. Поддържащо лечение: ФОСТЕР се приема като редовно поддържащо лечение на астма, прилаган с отделен бързо – действащ бронходилататор ”при нужда”.

Б. Поддържащо и облекчаващо лечение: ФОСТЕР се приема като редовна, поддържаща терапия и терапия ”при нужда” при поява на астматични симптоми.

А. Поддържащо лечение

Пациентите трябва да бъдат съветвани да носят винаги своя бързодействащ бронходилататор по всяко време за употреба при нужда от ”спасяващо” лечение.

Препоръчителна доза за възрастни на и над 18 години:

Една или две инхалации два пъти дневно.

Максималната дневна доза е 4 инхалации.

В. Поддържащо и облекчаващо лечение



Пациентите да приемат поддържащата доза от ФОСТЕР и в допълнение да приемат ФОСТЕР „при нужда“, в отговор на поява на астматични симптоми. Пациентите трябва да бъдат съветвани винаги да носят със себе си ФОСТЕР при нужда от “спасяващо” лечение.

Употребата на ФОСТЕР, като поддържащо и облекчаващо лечение, трябва да се има предвид особено при пациенти с:

- не напълно контролирана астма и при нужда от облекчаваща терапия;
- астматични екзацербации в миналото, изискващи медицинска интервенция.

При пациенти, които употребяват често високи дози ФОСТЕР за терапия “при нужда” е необходимо системно мониториране за дозо-зависими нежелани реакции.

Препоръчвана дозировка за възрастни на/и над 18 години:

Препоръчаната поддържаща доза е 1 инхалация два пъти дневно (по една инхалация сутрин и вечер).

Пациентите трябва да приемат по 1 допълнителна инхалация “при нужда” в отговор на поява на астматични симптоми. Ако симптомите персистират няколко минути след приема, трябва да се приеме допълнителна инхалация.

Максималната дневна доза е 8 инхалации.

На пациентите, нуждаещи се от често приложение на „спасяващи“ инхалации трябва да бъде препоръчано настойчиво да се обръщат към лекаря за медицинска консултация.

При тези пациенти е необходима преоценка на състоянието на астмата и на тяхната поддържаща терапия.

Препоръчителна доза за деца и юноши на възраст под 18 години

Безопасността и ефикасността на Фостер при деца и юноши под 18 годишна възраст не е установена. Наличните данни за юноши на възраст между 12 и 17 години са описани в раздели 4.8, 5.1 и 5.2, но не могат да се дадат препоръки относно дозировката.

Пациентите трябва редовно да се преоценяват от лекар, така че дозировката на Фостер да остане оптимална и да се променя само след мнение на медицински специалист. Дозата трябва да бъде титрирана до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на симптомите. Когато е постигнат контрол на симптомите при най-ниската препоръчителна доза, следващата стъпка би могла да включва тест само с инхалаторен кортикостероид. Пациентите трябва да се съветват да приемат ФОСТЕР всеки ден, дори и при липса на симптоматика.

ХОББ

Препоръчвана дозировка за възрастни на/и над 18 години:



Две инхалации два пъти дневно.

Специални групи пациенти:

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст. Няма данни за употребата на ФОСТЕР при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане (вижте точка 5.2).

Начин на приложение

За да се гарантира правилното приложение на лекарството, лекарят или друг медицински специалист трябва да покаже на пациента как да използва инхалатора. Правилното приложение на многодозовия инхалатор е от съществено значение за успешното лечение. Пациентът трябва да се инструктира да прочете внимателно листовката и да следва инструкциите за употреба.

ФОСТЕР се предлага в устройство с брояч, разположен на гърба на инхалатора, който показва броя на оставащите дози. При опаковките, съдържащи 120 дози, броячът отчита намаляване на броя на дозите след всяко впръскване, осъществено от пациента. При опаковките от 180 дози, броячът отчита намаляването на дозите през интервал от 20 дози. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да не изпускат инхалатора, тъй като това може да доведе до активиране на брояча и до отброяване на неизползвана доза. Преди прилагане на инхалатора за първи път или ако инхалаторът не е бил използван 14 и повече дни е необходимо да се извърши еднократно впръскване във въздуха, за да се потвърди, че инхалаторът работи нормално. При възможност, пациентът да бъде прав или седнал изправен, когато прилага инхалатора.

Тестване на инхалатора

1. Пациентите трябва да свалят предпазното капаче от мундшука и да проверят дали е чист, без прах, замърсяване или чужди тела.
2. Пациентите трябва да издишат колкото е възможно по-дълбоко и по-бавно.
3. Пациентите трябва да задържат флакона в изправено положение, да поставят мундшука в устата и плътно го обхванат с устни без да захапват мундшука.
4. В същото време, пациентите трябва да вдишат бавно и дълбоко през устата. Докато вдишват, те трябва да натиснат инхалатора отгоре, за да се възпроизведе впръскване.
5. Пациентите трябва да задържат вдишването колкото е възможно по-дълго, а след това да извадят инхалатора от устата си и да издишат бавно. Пациентите не трябва да издишват в инхалатора.

За да направят още едно впръскване, пациентите трябва да задържат инхалатора в изправено положение за около половин минута, и да повторят от стъпка 2 до 5.

ВАЖНО: пациентите не трябва да изпълняват твърде бързо стъпки от 2 до 5.

След употреба, пациентите трябва да поставят предпазната капачка и да проверят брояча.



Пациентите трябва да бъдат съветвани да вземат нов инхалатор, когато броячът или индикаторът показва числото „20“. Те трябва да спрат използването на инхалатора, когато броячът показва „0“, тъй като останалата в устройството доза за впръскване може да е недостатъчна.

Ако при инхалация част от лекарството „излиза като дим“ през горната част на инхалатора или отстрани на устните е необходимо да се повтори процедурата от стъпка 2.

За хора със слаби ръце, може да е по-лесно да държат инхалатора с две ръце: поставете двата показалеца върху горната част на инхалатора, а двата палеца в основата на инхалатора.

Пациентите трябва да изплакват устата си, да правят гаргара с вода, или да измиват зъбите си след използване на инхалатора (вижте точка 4.4).

Почистване

Пациентите трябва да се съветват да прочетат внимателно инструкциите за почистване на инхалатора в листовката.

За редовно почистване на инхалатора, пациентите трябва да свалят капачката от мундщука и да почистят външната и вътрешната страна на мундщука със суха кърпа. Да не се изважда устройството от накрайника и да не се използват вода или други течности за почистване на мундщука.

Пациентите, които изпитват затруднения със синхронизацията на впръскването от инхалатора и вдишването, могат да използват спейсър устройството AeroChamber Plus™. Пациентите трябва да бъдат инструктирани от лекаря, фармацевта или медицинската сестра относно правилната употреба и поддръжка на техния инхалатор и спейсър устройство. Необходимо е медицинските специалисти да проверят техниката за приложение на лекарството от пациента, за да се осигури оптимално му освобождаване в белите дробове. Техниката на използване на AeroChamber Plus™ от пациента включва продължително бавно и дълбоко вдишване през спейсър устройството, без каквото и да е забавяне между впръскването и вдишването.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към беклометазон дипропионат, формотерол фумарат дихидрат или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

ФОСТЕР трябва да се прилага с внимание (което може да включва и мониториране) при пациенти със сърдечна аритмия, особено при трета степен атриовентрикуларен блок, тахиаритмии (ускорен и/или неправилен пулс), идиопатична субвалвуларна аортна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, тежко сърдечно заболяване, особено остър



миокарден инфаркт, исхемична болест на сърцето, конгестивна сърдечна недостатъчност, оклузивна съдова болест, особено атеросклероза, артериална хипертония и аневризма.

Необходимо е внимание при лечение на пациентите с известно или подозирано удължаване на QT интервал, вродено или лекарство – индуцирано ($QT > 0.44 \text{ sec}$). Самият формотерол може да предизвика удължаване на QT интервала.

ФОСТЕР да се прилага с внимание при пациенти с тиреотоксикоза, захарен диабет, феохромоцитом и нелекувана хипокалиемия.

При лечение с бета2- агонисти може да възникне потенциално сериозна хипокалиемия. Особено внимание се препоръчва при пациентите с тежка астма, тъй като този ефект може да бъде потенциран от хипоксията. Хипокалиемията може да бъде потенцирана от съпътстващо лечение с други лекарства, които я индуцират, като ксантинови производни, стероиди и диуретици (виж.т. 4.5). Особено внимание се препоръчва при нестабилна астма, когато по спешност може да се прилагат бързодействащи бронходилататори. В такива случаи се препоръчва да се проследяват серумните нива на калия.

Инхалирането на формотерол може да доведе до повишаване на нивото на глюкоза в кръвта. Препоръчва се често изследване на нивата на кръвната глюкоза при пациенти с диабет.

Ако се планира анестезия с халогенирани общи анестетици, ФОСТЕР не трябва да се прилага най-малко 12 часа преди операцията, тъй като съществува риск от сърдечни аритмии.

Подобно на други лекарствени продукти, съдържащи кортикостероиди за инхалаторно приложение, ФОСТЕР трябва да се прилага с внимание при пациенти с активна или латентна белодробна туберкулоза, гъбичкова или вирусна инфекция на дихателните пътища.

Препоръчва се лечението с ФОСТЕР да не се спира внезапно.

Ако пациентите считат лечението за неефективно трябва да се консултират с лекар. По честото приложение на бронходилататори показва влошаване на състоянието и налага преоценка на терапията на астмата. Внезапното и прогресивно влошаване на контрола на астмата или ХОББ е потенциално животозастрашаващо и пациентът подлежи на спешен медицински преглед. Трябва да се обмисли необходимостта от засилено лечение с инхалаторни или перорални кортикостероиди, или антибиотично лечение при подозирана инфекция.

Пациентите не трябва да започват лечение с ФОСТЕР при екзацербация, при значително влошаване или остро влошаваща се астма. Сериозни, свързани с астмата нежелани ефекти и екзацербации могат да настъпят по време на лечение с ФОСТЕР. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да продължат лечението, но да потърсят медицински съвет, ако симптомите на астмата останат неконтролирани или се влошават след започване на лечение с ФОСТЕР.

Както и при други видове инхалационно лечение, може да се наблюдава парадоксален бронхоспазъм със засилване на хриповете и задуха непосредствено след инхалирането.



Трябва да се приложат незабавно бързо действащи инхалаторни бронходилататори. Приемът на ФОСТЕР трябва да се преустанови, лечението да се преразгледа и при необходимост да се започне алтернативна терапия.

ФОСТЕР не трябва да се прилага за начално лечение на астмата.

За лечение на остри астматични пристъпи, пациентите трябва да бъдат съветвани по всяко време да разполагат с бързо-действащ бронходилататор или с ФОСТЕР (за пациенти, които употребяват ФОСТЕР, като поддържаща и облекчаваща терапия), или с отделен бързо-действащ бронходилататор (за пациентите, използващи ФОСТЕР само като поддържаща терапия).

Трябва да се напомня на пациентите да приемат поддържащата доза ФОСТЕР, както е предписана, дори когато нямат симптоми. «Облекчаващи» инхалации от ФОСТЕР трябва да бъдат приемани в отговор на поява на астматични симптоми, но те не са предвидени за редовна профилактична употреба, напр. преди физическо натоварване. В тези случаи, може да се предвиди употреба на отделен бързо-действащ бронходилататор.

Щом се установи контрол върху симптомите на астмата, може да се обмисли постепенно намаляване на дозата на ФОСТЕР. Редовните прегледи на пациентите са от особено значение при намаляване на дозата. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза ФОСТЕР (вижте точка 4.2).

При продължителна употреба на инхалаторни кортикостероиди във високи дози, могат да се появят системни ефекти. Много по-малко вероятно е тези ефекти да се появят при инхалаторно, отколкото при перорално приложение на кортикостероидите. Възможните системни ефекти включват: синдром на Cushing, Cushing-подобни прояви, потискане на надбъбречната функция, намаление на минералната плътност на костите, забавяне в растежа при деца и юноши, катаракта и глаукома и по-рядко физиологични и поведенчески ефекти, които включват психомоторна хиперактивност, нарушения в съня, безпокойство, депресия или агресивност (особено при деца).

Препоръчва се пациентът да се подлага на редовни прегледи, и дозата на инхалаторния кортикостероид да се понижи до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на астмата.

Фармакокинетичните изследвания при еднократно дозиране (вижте точка 5.2) показват, че употребата на Фостер със спейсър устройството AeroChamber Plus не повишава общата системна експозиция на формотерол, понижава системната експозиция на беклометазон-17-монопропионат, като се наблюдава повишение за непроменения беклометазон дипропионат, който достига системното кръвообръщение. Независимо от това, тъй като не се наблюдават промени в тоталната системна експозиция към беклометазон дипропионат и неговият активен метаболит, няма повишен риск от системни ефекти при използването на Фостер със спейсър устройството AeroChamber Plus.



Продължително лечение на пациентите с високи дози инхалаторни кортикостероиди може да доведе до потискане на надбъбречната функция и остри надбъбречни кризи. На особено висок риск са подложени деца на възраст под 16 години, приемащи/ инхалиращи по-високи от препоръчаните дози беклометазон дипропионат. Ситуации, които потенциално могат да отключат остра надбъбречна недостатъчност включват травма, хирургична интервенция, инфекция или всяко бързо понижаване на дозата. Симптоматиката обикновено е неясна и може да включва анорексия, абдоминална болка, загуба на тегло, уморяемост, главоболие, гадене, повръщане, хипотония, намалено степен на съзнание, хипогликемия и припадъци. При стрес или хирургична интервенция трябва да се обмисли допълнително кортикостероидно лечение. Ако поради някаква причина се подозира увреждане на надбъбречната функция от предшестваща терапия със системни кортикостероиди, трябва да се внимава при преминаване към лечение с ФОСТЕР.

При пациенти, които преминават от перорални към инхалаторни кортикостероиди съществува риск от намален надбъбречен резерв за значителен период от време. За тези, които са провеждали спешно лечение с високи дози кортикостероиди или продължително лечение с високи дози инхалаторен кортикостероид може също да има риск от потискане на надбъбречната функция. Възможността за тези увреждания трябва винаги да се има предвид при спешни и планови интервенции. При стрес или хирургична интервенция трябва да се обмисли допълнително системно кортикостероидно лечение. Степента на надбъбречното увреждане може да изисква съвет от специалист преди да се предприемат планови процедури.

Пневмония при пациенти с ХОББ

Наблюдава се повишена честота на пневмония, включително пневмония налагаща хоспитализация, при пациенти с ХОББ, които приемат инхалаторни кортикостероиди. Има някои данни за повишен риск от пневмония при повишаване на стероидната доза, но това не се демонстрира убедително в рамките на всички проучвания.

Няма убедително клинично доказателство за разлики в рамките на класа между инхалаторните кортикостероидни продукти, относно големината на риска от пневмония.

Лекарите трябва да проследяват за възможно развитие на пневмония при пациенти с ХОББ, тъй като клиничната картина на тези инфекции се прекрива със симптомите на екзацербации на ХОББ.

Рисковите фактори за пневмония при пациенти с ХОББ включват настоящо тютюнопушене, по-напреднала възраст, нисък индекс на телесна маса и тежка ХОББ.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да изплакват устата си обилно с вода, да направят гаргара или да мият зъбите след всяка инхалация на предписаната доза, за да се сведе до минимум рискът от орофарингеална кандидозна инфекция.

ФОСТЕР съдържа малко количество етанол (алкохол), 7 mg на впръскване, което е еквивалентно на 0,20 mg/kg при доза от две впръсквания. При нормални дози, количеството етанола е незначително и не представлява риск за пациентите.



Зрителни нарушения

При системно и локално приложение на кортикостероиди може да се съобщи за зрителни нарушения. Ако се получат симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, трябва да се обмисли за препращане на пациента към офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома, или редките заболявания като централна серозна хориоретинопатия (CSCR), докладвани след употреба на системни и локални кортикостероиди.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Беклометазон дипропионат претърпява много бърз метаболизъм чрез естеразни ензими. В сравнение с някои други кортикостероиди, беклометазон е по-слабо зависим от метаболизма чрез CYP3A, затова принципно лекарствени взаимодействия от този тип са малко вероятни; независимо от това, не може да бъде изключена възможността от системни ефекти при едновременна употреба с мощни CYP3A инхибитори (например ритонавир, кобицистат) и следователно, при използването на такива средства, се препоръчва подходящ мониторинг.

Фармакодинамични взаимодействия

Пациентите с астма трябва да избягват употребата на бета блокери (вкл. капки за очи). При употреба на бета адренергични антагонисти, ефектът на формотерол ще бъде понижен или потиснат.

От друга страна, едновременната употреба с други бета адренергични лекарства може да има потенциално адитивен ефект. Поради това се налага внимание при предписването на теофилин или други бета адренергични лекарства с формотерол.

Съпътстващото лечение с хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазини, антихистаминови лекарства, инхибитори на моноаминооксидазата и трициклични антидепресанти могат да удължат QT-интервала и да повишат риска от вентрикулни аритмии.

Освен това L-дopa, L-тироксин, окситоцин и алкохол могат да увредят сърдечната поносимост към β_2 -симпатомиметици.

Едновременното лечение с инхибитори на моноаминооксидазата, включително с продукти с подобни свойства като фуразолидон и прокарбазин, може да предизвика хипертензивни реакции.

Съществува повишен риск от аритмии при пациенти, подложени на анестезия с халогенирани хидрокарбоннови общи анестетици.

Съпътстващото лечение с ксантинови производни, стероиди или диуретици може да потенцира възможни хипокалиемични ефекти на β_2 -агонистите (Виж т. 4.4.). Хипокалиемията може да засили предразположението към аритмии при пациенти, които са на лечение с дигиталисови гликозиди.

ФОСТЕР съдържа малко количество етанол. Има теоретична възможност за взаимодействие при особено чувствителни пациенти, приемащи дисулфирам или метронидазол.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Няма натрупан опит или данни за безопасността на пропелента HFA-134a при бременност и кърмене при хора. Проучванията за ефекта на HFA-134a върху репродуктивната функция и ембрио-феталното развитие при животни не са показали значими нежелани ефекти.

Бременност

Няма значими клинични данни за употребата на ФОСТЕР при бременни жени. Проучвания върху животни на комбинацията беклометазон дипропионат и формотерол показват данни за токсичност върху репродуктивността след системно приложение на високи дози (вж. точка 5.3 Предклинични данни за безопасност). Поради токолитичните свойства на β_2 -симпатомиметиците трябва да се обръща особено внимание в периода на раждане. Употребата на формотерол не трябва да се препоръчва при бременност, особено в последния и период, както и по време на раждане, ако има други (по - безопасни) установени алтернативи.

ФОСТЕР трябва да се прилага по време на бременност, само ако очакваната полза надвишава потенциалните рискове.

Кърмене

Няма значими клинични данни за употребата на ФОСТЕР по време на кърмене при хора. Въпреки, че няма данни от проучвания при животни може да се приеме, че подобно на други кортикостероиди, беклометазон дипропионат се екскретира с майчината кърма. Не е установено дали формотерол преминава в майчиното мляко при хора, но има данни, че той се екскретира в млякото при животни.

ФОСТЕР трябва да се прилага при кърмещи жени, само ако очакваната полза надвишава потенциалните рискове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Малко вероятно е ФОСТЕР да оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Тъй като ФОСТЕР съдържа беклометазон дипропионат и формотерол фумарат дихидрат, могат да се очакват нежелани ефекти според типа и тежестта на нежеланите ефекти, свързани с всяко едно от веществата в комбинацията. Няма данни за повишена честота на нежеланите реакции след едновременното приложение на двете вещества.

Нежеланите ефекти, които са свързани с беклометазон дипропионат и формотерол приложени като фиксирана комбинация (ФОСТЕР) и като самостоятелни активни вещества са представени в таблица, разделени по система, орган, клас и честота. Според честотата на



тяхната поява нежеланите реакции се делят на много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ и $< 1/1,000$) и много редки ($\leq 1/10,000$).

Данните за честотата на нежеланите реакции са получени от клинични проучвания с пациенти с астма и ХОББ.

Система, орган, клас	Нежелан ефект	Честота
Инфекции и инфестации	Фарингит, орална кандидоза, пневмония (при пациенти с ХОББ)	Чести
	Грип, гъбични инфекции в устната кухина, орофарингеални и езофагеални кандидози, вулвовагинална кандидоза, гастроентерит, синусит, ринит	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Гранулоцитопения	Нечести
	Тромбоцитопения	Много редки
Нарушения на имунната система	Алергичен дерматит	Нечести
	Реакции на свръхчувствителност вкл. еритем, оток на устни, лице очи и фарингеален оток	Много редки
Нарушения на ендокринната система	Потискане на надбъбречната функция	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия, хипергликемия	Нечести
Психични нарушения	Безпокойство	Нечести
	Психомоторна хиперактивност, нарушения на съня, безпокойство, депресия, агресивност, поведенчески промени (особено при деца)	С неизвестна честота*
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
	Тремор, световъртеж	Нечести
Нарушения на очите	Глаукома, катаракта	Много редки
	Замъглено зрение (вижте т. 4.4.)	С неизвестна честота
Нарушения на ушите и	Отосалпингит	Нечести



лабиринта		
Сърдечни нарушения	Палпитации, удължен QT интервал на електрокардиограмата, промени в електрокардиограмата, тахикардия, тахиаритмия, предсърдно мъждене*	Нечести
	Вентрикулни екстрасистоли, ангина пекторис	Редки
Съдови нарушения	Хиперемия, зачервяване	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Дисфония	Чести
	Кашлица, продуктивна кашлица, възпаление на гърлото, астматични пристъпи	Нечести
	Парадоксален бронхоспазъм	Редки
	Диспнея, екзацербация на астмата	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Диария, сухота в устата, диспепсия, дисфагия, "парене" на устните, гадене	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж, обрив, хиперхидроза, уртикария	Нечести
	Ангиедем	Редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми, миалгия	Нечести
	Забавяне в растежа при деца и юноши	Много редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нефрит	Редки
Общи и локални нарушения	Периферен оток	Много редки
Изследвания	Повишение на: С-реактивния протеин, броя на тромбоцитите, свободните мастни киселини, кръвния инсулин, кетонните тела в кръвта; понижение на нивата на кортизол в кръвта*	Нечести
	Повишено кръвно налягане, понижено кръвно налягане	Редки
	Намалена костна плътност	Много редки

*Един свързан случай на лека пневмония е докладван от пациент, лекуван с Фостер в цялостно



клинично проучване на пациенти с ХОББ. Други нежелани реакции, наблюдавани с Фостер при клинични проучвания на пациенти с ХОББ са: понижени нива на кръвния кортизол и предсърдно мъждене.

Както при всяка инхалаторна терапия, в много редки случаи може да възникне парадоксален бронхоспазм (вижте точка 4.4 'Специални предупреждения и специални мерки при употреба').

Характерни нежелани реакции, свързани с приложението на формотерол са:

хипокалиемия, главоболие, тремор, палпитации, кашлица, мускулни спазми и удължен QT интервал.

Характерни нежелани реакции, свързани с приложението на беклометазон дипропионат са:

гъбичкови инфекции в устната кухина, орална кандидоза, дисфония, възпаление на гърлото. Дисфонията и кандидозата могат да бъдат предотвратени с гаргара или изплакване на устната кухина с вода или измиване на зъбите след приложение на продукта. Симптоматичната кандидоза може да се лекува с локална противогъбичкова терапия без да се преустановява лечението с ФОСТЕР.

Системни ефекти на инхалаторните кортикостероиди (напр. беклометазон дипропионат) могат да се появят при приложение на високи дози за продължително време. Те включват потискане на надбъбречната функция, намаляване на костната плътност, забавяне на растежа при деца и юноши, катаракта и глаукома (вижте също точка 4.4).

Могат да се проявят реакции на свръхчувствителност, включително обриви, уртикария, еритем и едем на очите, лицето устните и гърлото.

Педиатрична популация

В 12-седмично проучване при юноши с астма, профилът на безопасност на ФОСТЕР не се различава от този на монотерапията с беклометазон дипропионат.

Експериментална лекарствена форма на Фостер, съдържаща беклометазон дипропионат и формотерол фумарат в концентрация 50/6 микрограма/впръскване, е прилагана при деца с астма на възраст 5-11 години за период от 12 седмици. Тази лек. форма е показала профил на безопасност, подобен на разрешените за употреба монопродукти, съдържащи формотерол и беклометазон дипропионат.

Същата педиатричната форма на Фостер 50/6 микрограма, приложена на деца с астма на възраст 5-11 години за 2 седмици, не демонстрира неравностойност спрямо свободната комбинация от разрешените за употреба монопродукти на формотерол и беклометазон дипропионат, по отношение на нивото на растеж на долните крайници.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата ул. «Дамян Груев» №8; 1303 София; Тел: +3598903417; Уебсайт: www.bda.bg.



4.9 Предозиране

При пациенти с астма са проучвани ефектите на инхалирани дози от ФОСТЕР, които съответстват на 12 кумулативни дози (общо беклометазон дипропионат 1200 микрограма, формотерол 72 микрограма). Кумулативното лечение не предизвиква абнормни ефекти върху жизнените функции. Не са наблюдавани нито сериозни, нито тежки нежелани събития.

Предозирането с формотерол може да доведе до ефекти, характерни за бета₂-адренергичните агонисти: гадене, повръщане, главоболие, тремор, сънливост, палпитации, тахикардия, вентрикулни аритмии, удължаване на QT интервала, метаболитна ацидоза, хипокалиемия, хипергликемия.

В случаите на предозиране на формотерол е показано поддържащо и симптоматично лечение. Сериозните случаи трябва да се хоспитализират. Трябва да се обмисли приложението на кардиоселективни бета-адренергични блокери, но само в краен случай, защото употребата им може да провокира бронхоспазъм. Необходимо е да се проследят нивата на калий в серума.

Острото инхалационно предозиране на беклометазон дипропионат може да доведе до временно подтискане на надбъбречната функция. Това не налага непременно спешна помощ, тъй като изследванията върху нивата на плазмения кортизол показват, че адреналната функция се възстановява за няколко дни. При тези пациенти лечението трябва продължи с доза, достатъчна за контрол на астмата.

Хроничното предозиране на инхалаторен беклометазон дипропионат води до риск от подтискане на надбъбречните жлези (вж. точка 4.4.). Може да се появи необходимост от проследяване на надбъбречната функция. Лечението трябва да продължи с доза, достатъчна за контрол върху астмата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на обструктивни белодробни заболявания: Адренергични средства, Инхаланти.

ATC-code: R03 AK08

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

ФОСТЕР съдържа беклометазон дипропионат и формотерол. Тези две активни вещества притежават различен механизъм на действие. Подобно на ефектите при други комбинации от инхалаторни кортикостероиди и бета₂-агонисти, тази комбинация показва адитивни ефекти по отношение на намаляване на обострянето на астмата.



Беклометазон дипропионат

Беклометазон дипропионат, приложен инхалационно в препоръчаните дози притежава глюкокортикоидно противовъзпалително действие в белите дробове, което води до намаляване на симптомите и обострянето на астмата, с по-малко нежелани ефекти, отколкото при системно приложение.

Формотерол

Формотерол е селективен бета₂-адренергичен агонист, който предизвиква релаксация на бронхиалната гладка мускулатура при пациенти с обратима обструкция на дихателните пътища. Бронходилатиращият ефект настъпва бързо до 1-3 минути след инхалиране, а продължителността на ефекта след приложение на еднократна доза е 12 часа.

АСТМА

Клинична ефикасност при употреба на ФОСТЕР за поддържаща терапия

В клинични проучвания при възрастни пациенти, комбинацията между формотерол и беклометазон дипропионат подобрява симптомите на астмата, белодробната функция и намалява обострянето.

В 24-седмично проучване е установено, че ефектът на ФОСТЕР върху белодробната функция е бил най-малко равен на ефекта на свободното комбиниране на беклометазон дипропионат и формотерол, и е превишавал ефекта на самостоятелно приложение на беклометазон дипропионат.

Клинична ефикасност при употреба на ФОСТЕР за поддържаща и облекчаваща терапия

В паралелно групово клинично изпитване с продължителност 48 седмици, включващо 1701 пациенти с астма е сравнявана ефикасността на ФОСТЕР, приложен за поддържаща терапия (1 инхалация два пъти дневно) и за облекчаваща терапия (до общо 8 впръсквания на ден), с тази на ФОСТЕР, приложен за поддържаща терапия (1 инхалация два пъти дневно) плюс салбутамол, прилаган за терапия «при нужда». Резултатите потвърждават, че ФОСТЕР, приеман за поддържаща и облекчаваща терапия значително удължава времето до първото тежко обостряне на астмата в сравнение с ФОСТЕР, използван само за поддържаща терапия плюс салбутамол, приеман «при нужда» ($p < 0.001$ за ITT и PP популациите). Скоростта на тежки екзацербации на астмата за пациент/ година е била значително намалена в групата, лекувана с поддържаща и облекчаваща терапия, в сравнение с групата, лекувана със салбутамол: 0,1476 спрямо 0,2239 (статистически значимо намаление: $p < 0.001$). Пациентите от групата, приемаща ФОСТЕР за поддържаща и облекчаваща терапия са постигнали клинично значимо подобрене в контрола на астмата. Средният брой на инхалации / ден при облекчаващото лечение и делът на пациентите, използващи облекчаващо лекарство, намалява еднакво и в двете групи.



Забележка *: като тежки обостряния са определени влошаване на астма, водещо до хоспитализация или лечение в спешно отделение, или водещо до необходимост от приложение на системни кортикостероиди за повече от 3 дни.

В друго клинично изпитване, еднократна доза **ФОСТЕР** 100/6 микрограма осигурява бърз бронходилатиращ ефект и бързо облекчаване на симптомите на диспнея. Ефектът му е сходен с този на салбутамол 200 микрограма/доза при пациенти с астма, при които метахолин е използван за индуциране на бронхоконстрикция.

Педиатрична популация

В 12-седмично проучване при юноши с астма е установено, че **ФОСТЕР** не превъзхожда монотерапията с беклометазон дипропионат, както по отношение на параметрите на белодробната функция (първична променлива: промяна на изходната стойност в сутрешния PEF), така и при вторичните променливи на ефективността и клиничните измервания на резултатите.

Бронходилататорният ефект на еднократната доза от **Фостер** (експериментална форма за педиатрична употреба), съставена от беклометазон дипропионат и формотерол фумарат 50/6 микрограма/впръскване), прилаган с устройството Aerochamber Plus на деца с астма на възраст от 5 до 11 години, е оценен в сравнение със свободната комбинация от разрешени за употреба монопродукти на беклометазон дипропионат и формотерол фумарат. Не по-нисък ефект на **Фостер** 50/6 спрямо свободната комбинация е демонстриран по отношение на средния FEV1, оценен 12 часа след сутрешното приложение, тъй като долната граница на доверителния интервал 95% CI от коригираната средна разлика е била -0.047L, т.е. по-голяма от предварително планираната гранична стойност от -0.1 L.

Педиатричната форма на **Фостер** 50/6 микрограма/впръскване е прилагана с устройството Aerochamber Plus на деца с астма на възраст от 5 до 11 години за 12-седмичен период на лечение, като тази форма не демонстрира превъзходство спрямо монотерапията с беклометазон дипропионат и не показва по-нисък ефект спрямо свободната комбинация от беклометазон дипропионат и формотерол фумарат, по отношение на параметъра на белодробната функция (първична променлива: промяна в сутрешния FEV1 преди дозата).

ХОББ

В две 48-седмични проучвания са оценени ефектите върху белодробната функция и степента на екзацербация (дефинирана според курсове на лечение с перорални кортикостероиди и/или антибиотично лечение и/или хоспитализации) при пациенти с тежък **ХОББ** (30% <FEV1%<50%).

Едно пилотно проучване е показало значително подобрене в белодробната функция (първична крайна точка е промяната в преддозовото FEV1) в сравнение с формотерол след 12 седмично лечение (коригирана средна разлика между **Фостер** и формотерол: 69 ml), както и на всяка визита по време на целия период на лечение (48 седмици). Проучването показва, че средният брой екзацербации на пациенто/година (скорост на екзацербации, първична



крайна точка) е значително по-малък при лечение с Фостер, в сравнение с лечението с формотерол (средно 0.80 сравнено с 1.12 в групата с формотерол, съотношение 0.72, $p < 0.001$) след период на 48 седмично лечение при общо 1199 пациенти с тежък ХОББ. Освен това, Фостер удължава статистически значимо времето до първата тежка екзацербация, в сравнение с групата на лечение с формотерол. В подгрупите пациенти, приемащи (около 50% във всяко рамо на лечението) или не тиотропиум бромид, като съпътстваща терапия, са потвърдени също така преимуществата на Фостер спрямо формотерол, по отношение на времето до поява на екзацербациите.

Друго пилотно проучване с три рамена, рандомизирано, паралелно-групово проучване върху 718 пациента, потвърждава преимуществата на лечението с Фостер спрямо формотерол, по отношение на промените в преддозовото ФЕО1 в края на лечението (48 седмици) и показва не по-лош ефект на Фостер, сравнен с този на фиксираната комбинация будезонид/формотерол върху същият параметър.

5.2 Фармакокинетични свойства

Ефектите на системно приложение на активните вещества беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация ФОСТЕР са сравнявани с ефектите на отделните компоненти.

Във фармакокинетично проучване, проведено със здрави доброволци, приемали еднократна доза от ФОСТЕР (4 впръсквания от 100/6 микрограма) или еднократна доза от беклометазон дипропионат CFC (4 впръсквания от 250 микрограма) и формотерол HFA (4 впръсквания от 6 микрограма), площта под кривата плазмена концентрация/ време (AUC) на основния метаболит на беклометазон дипропионат (беклометазон-17-монопропионат) и максималната му плазмена концентрация са съответно с 35% и 19% по-ниски при фиксираната комбинация, сравнено с друга форма на беклометазон дипропионат CFC. За разлика от това, скоростта на абсорбция е по-висока при фиксираната комбинация (0.5 vs 2h), в сравнение със самостоятелно приложения беклометазон дипропионат CFC. Максималната плазмена концентрация на формотерол е сходна след прилагане на фиксирана или екстемпорална комбинация, като системните ефекти са малко по-отчетливи при приложение на ФОСТЕР, отколкото при екстемпоралната комбинация от двете активни вещества.

Няма данни за фармакокинетични или фармакодинамични (системни) взаимодействия между беклометазон дипропионат и формотерол.

В проучване, проведено със здрави доброволци, е установено, че употребата на спейсър устройството AeroChamber Plus повишава освобождаването в белия дроб на активния метаболит на беклометазон дипропионат – беклометазон 17-монопропионат с 41% и на формотерол с 45%. Системната експозиция е непроменена за формотерол, намалена с 10% за беклометазон 17-монопропионат и повишена за непроменения беклометазон дипропионат. Проучване по отношение белодробната депозиция, проведено при стабилни пациенти с ХОББ, при здрави доброволци и при астматични пациенти е показало, че средно 33% от номиналната доза се отлага в белите дробове на пациентите с ХОББ, в сравнение с 34% при здравите доброволци, и 31% при астматиците. Плазмените профили на беклометазон 17-



монопропионат и формотерол са били сравними в трите групи 24 часа след инхалацията. Общата експозиция на беклометазон дипропионат е била по-висока при пациенти с ХОББ, сравнение с експозицията при пациенти с астма и при здрави доброволци.

Педиатрична популация

Във фармакокинетично проучване с прилагане на единична доза (4 впръсквания по 100/6 микрограма) на юноши с астма на възраст от 12 до 17 години е установено, че ФОСТЕР не е биоеквивалентен на нефиксираната (свободна) комбинация от екстрафин беклометазон дипропионат и формотерол. Този резултат не зависи от това дали лекарството е прилагано с със или без спейсър устройството (Aerochamber Plus®).

Ако не е използвано спейсър устройството, наличните данни насочват към по-ниска максимална плазмена концентрация на инхалаторния кортикостероид във ФОСТЕР, в сравнение със свободната комбинация (оценка на съотношенията на коригирани геометрични стойности за C_{max} на беклометазон 17-монопропионат [B17MP] 84,38%, 90% CI 70,22; 101,38).

Когато ФОСТЕР се използва със спейсър устройството, максималната плазмена концентрация на формотерол се увеличава с около 68%, в сравнение със свободната комбинация (точкова оценка на съотношенията на коригираните геометрични средни стойности за C_{max} 168.41, 90% CI 138.2; 205.2). Клиничната значимост на тези разлики не е известна при хронична употреба.

Общата системна експозиция на формотерол (AUC_{0-4}) е еквивалентна на тази при свободната комбинация, независимо дали спейсър устройството е използвано или не. За беклометазон 17-монопропионат еквивалентност е демонстрирана само, когато не е използвано спейсър устройство, докато при използването му се установява, че 90% CI на AUC_{0-4} е леко извън интервала на еквивалентност (точкова оценка на съотношенията на коригирани геометрични стойности 89,63%, CI 79,93; 100,50).

ФОСТЕР, използван без спейсър устройство при юноши, предизвиква по-ниска обща системна експозиция на беклометазон 17-монопропионат или еквивалентна обща системна експозиция на формотерол (AUC_{0-4}), в сравнение с наблюдаваната при възрастни пациенти. Освен това, средните максимални плазмени концентрации (C_{max}) за двете вещества са по-ниски при юношите, отколкото при възрастни пациенти.

Във фармакокинетично проучване с приложение на еднократна доза е установено, че Фостер 50/6 микрограма/ впръскване (експериментален състав за педиатрична употреба), приложен с устройството Aerochamber Plus®, не е биоеквивалентен на свободната комбинация от беклометазон дипропионат и формотерол, прилаган на деца с астма на възраст от 5 до 11 години.



Резултатите от изследването показват по-ниска AUC_{0-1} и максимална плазмена концентрация на инхалаторния кортикостероид във Фостер 50/6 микрограма/впръскване, в сравнение със свободната комбинация (точкова оценка на съотношенията на коригираните геометрични стойности за беклометазон 17-монопропионат AUC_{0-t} : 81%, 90% CI 69.7; 94.8; C_{max} : 82%, 90% CI 70.1; 94.7). Общата системна експозиция на формотерол (AUC_{0-t}) е еквивалентна на тази на свободната комбинация, докато стойността на C_{max} е малко по-ниска за Фостер 50/6, в сравнение с тази на свободната комбинация (точкова оценка на съотношенията на коригирани геометрични стойности средно 92%, 90% CI 78; 108).

Беклометазон дипропионат

Беклометазон дипропионат е пред-лекарство (pro-drug) със слаб афинитет на свързване с глюкокортикоидния рецептор. Веществото се хидролизира чрез естеразните ензими до активен метаболит - беклометазон-17-монопропионат. Метаболитът притежава по-силен местен противовъзпалителен ефект в сравнение с беклометазон дипропионат.

Абсорбция, разпределение и биотрансформация

Инхалираният беклометазон дипропионат се абсорбира бързо през белите дробове. Преди абсорбцията се извършва значителна трансформация до активния му метаболит беклометазон-17-монопропионат, посредством естеразни ензими, локализирани в повечето тъкани. Резорбцията на приетата доза в белите дробове (36 %) и в гастроинтестиналния тракт повишава системната бионаличност на активния метаболит. Бионаличността на приетата доза беклометазон дипропионат е пренебрежимо ниска. Установено е, обаче че пресистемното превръщане на веществото в активен метаболит представлява 41% от дозата, резорбирана като активен метаболит. С повишаване на инхалационната доза се наблюдава линейна зависимост в системните ефекти. Абсолютната бионаличност след инхалация, изразени като процент от общата доза, е около 2% за непроменения беклометазон дипропионат и около 62% за метаболита беклометазон-17-монопропионат.

След интравенозно приложение, беклометазон дипропионат и неговия активен метаболит показват висок плазмен клирънс (съответно 150 и 120L/h), с малък обем разпределение за беклометазон дипропионат (20L) при стационарно състояние и с по-високо тъканно разпределение за неговия активен метаболит (424L).

Свързването с плазмените протеини е умерено високо.

Елиминиране

Екскрецията с фекалиите е главният път за елиминиране на беклометазон дипропионат, главно като полярен метаболит. Бъбречната екскреция на беклометазон дипропионат и на неговите метаболити е пренебрежимо ниска. Времето на полуживот е 0.5 h за беклометазон дипропионат и 2.7 h и за беклометазон-17-монопропионат.

Специални групи пациенти

Не е проучена фармакокинетиката на беклометазон дипропионат при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Тъй като беклометазон дипропионат претърпява много бърз метаболизъм до по-полярните продукти беклометазон-21-монопропионат, беклометазон-17-монопропионат и беклометазон чрез естеразните ензими в интестиналната течност, серума,



белите дробове и черния дроб, при чернодробно увреждане не се очакват промени фармакокинетиката и профила на безопасност на беклометазон дипропионат.

Тъй като беклометазон дипропионат или негови метаболити не са открити в урината, не се наблюдава повишаване на системната експозиция при пациенти с бъбречни увреждания.

Формотерол

Абсорбция и разпределение

След инхалация, формотерол се резорбира както от белите дробове така и от гастроинтестиналния тракт. Фракцията от инхалираната доза, която се поглъща след приложение с многодозовия инхалатор (MDI) може да варира от 60% до 90%. Най-малко 65% от приетата доза се абсорбира чрез гастроинтестиналния тракт. Максимални плазмени концентрации на непромененото лекарство са измерени от 0.5 до 1 h след перорално приложение. Свързването с плазмените протеини на формотерол е 61 - 64%, като 34% се свързват с албумина. Няма установена сатурация в свързването с плазмените протеини в концентрационните интервали, постигнати с терапевтични дози. Елиминационният полуживот след перорално приложение е 2 - 3 часа. След инхалация на доза от 12 до 96 микрограма формотерол фумарат се наблюдава линейна абсорбция.

Биотрансформация

Формотерол се метаболизира във висока степен, като основните метаболитни пътища включват директна конюгация на фенолната хидроксилна група. Конюгатът на глюкуроновата киселина е неактивен. Вторият главен път включва О-деметиране, последвано от конюгация на фенолната 2'- хидроксилна група. Изоензимите на цитохром Р450 - CYP2D6, CYP2C19 и CYP2C9 са включени в О-деметирането на формотерол. Черният дроб е основното място за метаболизъм. В терапевтични концентрации, формотерол не инхибира ензимите на CYP450.

Елиминиране

При еднократна инхалаторна доза в диапазона 12 – 96 микрограма, приложена като сух прах за инхалация, кумулативната бъбречна екскреция на формотерол се повишава в линейна зависимост. Средно 8% и 25% от дозата се екскретира съответно като непроменен и общ формотерол. След инхалация на еднократна доза 120 микрограма от 12 здрави доброволци, на база на измерените плазмени концентрации е определен елиминационен полуживот от 10 h. (R,R)- и (S,S)- енантиомерите представляват, съответно около 40% и 60% от непромененото лекарство в урината. Пропорционалното съотношение между двата енантиомера остава постоянно при проучваните дози, като няма данни за кумулиране на който и да е от енантиомерите след продължително дозиране.

След перорално приложение на 40 до 80 микрограма формотерол върху здрави доброволци, 6% до 10% от дозата е открита в урината под формата на непроменено лекарство, а до 8% от дозата се отделя под формата на глюкуронид.

Общо 67% от пероралната доза формотерол се екскретира чрез урината (главно под форма на метаболити), а останалата част с фекалиите. Бъбречният клирънс на формотерол е 150 ml/min.



Специални групи пациенти

Пациенти с чернодробни/ бъбречни заболявания: фармакокинетиката на формотерол не е проучвана при пациенти с чернодробни или бъбречни заболявания, но тъй като формотерол се елиминира предимно чрез чернодробен метаболизъм, при пациенти с тежка чернодробна цирроза могат да се очакват повишени нива.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичността на беклометазон дипропионат и формотерол, приложени в комбинация или самостоятелно върху експериментални животни се изразява главно в повишена фармакологична активност. Тя е свързана с имунносупресивната активност на беклометазон дипропионат и със сърдечносъдовите ефекти на формотерол, и е доказана най-вече при кучета. Не е наблюдавано повишение на токсичността или на честотата на неочаквани реакции след приложение на комбинацията.

Проучвания върху репродуктивната токсичност при плъхове показват дозо-зависими ефекти. Комбинацията е свързана с понижаване на женската фертилност и ембриофетална токсичност. Известно е, че високите дози кортикостероиди, приложени на бременни животни, причиняват аномалии в развитието на плода, включително цепка на небцето и интраутеринно забавяне на растежа. Вероятно ефектите, наблюдавани при приложение на комбинацията беклометазон дипропионат /формотерол се дължат на беклометазон дипропионат. Тези ефекти са наблюдавани само при високи концентрации на активния метаболит беклометазон-17-монопропионат (200 пъти над очакваните плазмени нива при пациенти). При проучванията с експериментални животни е наблюдавана увеличена продължителност на бременността и раждането – ефект, който най-вероятно се дължи на известните токолитични свойства на бета2-симпатикомиметиците. Тези ефекти, обаче са установени при нива на формотерол в майчината плазма, които са по-ниски от очакваните при пациенти, лекувани с ФОСТЕР.

Проучвания върху генотоксичността, проведени с комбинацията беклометазон дипропионат /формотерол не са показали мутагенен потенциал. Не са провеждани проучвания за канцерогенност с предложената комбинация. Данни от експерименти с животни обаче показват, че двете вещества не предполагат потенциален риск от проява на канцерогенност при хора.

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност на свободния от CFC пропелент HFA-134a.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Норфлуран (HFA-134a)
Безводен етанол
Хлороводородна киселина

6.2 Несъвместимости
Не е приложимо.

6.3 Срок на годност
21 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Единична опаковка от 120 или 180 дози.

Преди отпускане на лекарството на пациента:

Да се съхранява при 2-8°C за не повече от 18 месеца.

След отпускане на лекарството на пациента:

Да се съхранява при температура под 25°C за не повече от 3 месеца.

Двойна опаковка от 120 дози:

Преди употреба:

Да се съхранява в хладилник (2-8 °C)

След първа употреба: Да не се съхранява над 25 °C за не повече от 3 месеца.

Флаконът съдържа течност под налягане. Да не се излага на температура над 50°C. Да не се пробива флакона.

За условията на съхранение при употреба вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон с алуминиево покритие под налягане, съдържащ разтвор за инхалация, с дозаторен клапан, поставен в полипропиленов пулверизатор с накрайник и снабден с пластмасова предпазна капачка.

Всяка опаковка съдържа:

1 флакон под налягане от 120 дози.

2 флакона под налягане от 120 дози.

1 флакон под налягане от 180 дози.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

За аптеките:

Впишете датата на отпускането на лекарството на пациента върху опаковката.



Проверете дали периодът от време между датата на отпускането и отпечатаната върху опаковката дата на изтичане на срока на годност е най-малко 3 месеца.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Vienna
Австрия
Телефон: + 43 1 407391922
Факс: + 43 1 407391929

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-2020/22.04.2008

9. ДАТА НА ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

02.05.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември, 2022.

