



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ФОСТЕР 100/6 микрограма/ доза, разтвор под налягане за инхалация

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 крайника), съответства на 86.4 микрограма беклометазон дипропионат и 5.0 микрограма формотерол фумарат дихидрат.

За пълния списък на помощните вещества: вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор под налягане за инхалация.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

ФОСТЕР е показан за редовно лечение на астма, когато е подходяща употребата на комбинирани лекарствени продукти (инхалаторни кортикостероиди и бета₂-агонисти с продължително действие) при:

- пациенти, които не се контролират адекватно от инхалаторни кортикостероиди или инхалаторни бета₂-агонисти с краткотрайно действие, прилагани при необходимост или
- пациенти, които вече са контролирани адекватно от комбинацията на инхалаторни кортикостероиди или инхалаторни бета₂-агонисти с продължително действие

Забележка: **ФОСТЕР** не е подходящ за лечение на пациенти с остри асматични пристъпи.

4.2 ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ



ФОСТЕР е лекарствен продукт за инхалаторно приложение.

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.

Препоръчителна доза за възрастни на и над 18 години:

Една или две инхалации два пъти дневно.

Максималната дневна доза е 4 инхалации дневно.

Препоръчителна доза за деца и юноши на възраст под 18 години:

Липсва опит от приложение на **ФОСТЕР** при деца и юноши на възраст под 18 години. Ето защо **ФОСТЕР** не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години до предоставянето на допълнителни данни.

Необходимо е лекуващият лекар редовно да прави преоценка на лечението, така че да се осигури оптимално дозиране на **ФОСТЕР**. Дозата трябва да се титрира до най-ниската



доза, при която се поддържа ефективен контрол на симптомите. Когато е постигнат контрол на симптомите при най-ниската препоръчвана 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.

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 (вж. точка 5.2).

Инструкции за употреба

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.

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.

Необходимо е да се следват следните стъпки:

1. Свалете предпазното капаче от мундщука и проверете дали е чист, без прах, замърсяване или чужди тела.
2. Издишайте, колкото е възможно по- дълбоко и по- бавно.
3. Задръжете флакона в изправено положение, поставете мундщука в устата и плътно го обхванете с устни. Не захапвайте мундщука.
4. В същото време, вдишайте бавно и дълбоко през устата. Докато вдишвате, натиснете инхалатора отгоре, за да възпроизведете впръскване.
5. Задръжете вдишването колкото е възможно по-дълго, а след това извадете инхалатора от устата си и издишайте бавно. Не издишвайте в инхалатора.



Ако се налага да направите още едно впръскване, задръжете инхалатора в изправено положение за около половин минута, и повторете от стъпка 2 до 5.

След употреба поставете предпазната капачка.

ВАЖНО: Не изпълнявайте твърде бързо стъпки 2 до 5.

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 (вж. 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 мундшука и да почистят външната и вътрешната страна на мундшука със суха кърпа. Да не се използват вода или други течности за почистване на мундшука.

Понастоящем липсват данни за клинична употреба на **ФОСТЕР** с удължители, следователно посочената в тази листовка доза се отнася за инхалиране на **ФОСТЕР** чрез стандартен инхалатор.

Да не се използва **ФОСТЕР** с други удължители. Ако се налага употреба на друг наконечник, на пациента трябва или да се предпише друг многодозов инхалатор с определен удължител или прах за инхалация.

4.3 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Свръхчувствителност към беклометазон дипропионат, формотерол фумарат дихидрат и/или към някои от помощните вещества.



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 ($QT > 0.44$ 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 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 посъветвани по всяко време да разполагат с бързодействащ бронходилататор.

Трябва да се напомня на пациентите да приемат поддържащата доза ФОСТЕР както е предписана, дори когато нямат симптоми.

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 (вж. 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 кортикостероиди. Възможни системни ефекти включват: синдром на Cushing, Cushing-подобни прояви, повишаване на



надбъбречната функция, намаление на минералната плътност на костите, забавяне в растежа при деца и юноши, катаракта и глаукома.

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.

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. Симтоматиката 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.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че ФОСТЕР съдържа малко количество етанол (около 7 mg на доза); при нормални дози количеството на етанола е незначително, но представлява риск за пациентите.



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.

4.5 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Фармакокинетични взаимодействия

Беклометазон дипропионат претърпява много бърз метаболизъм чрез естеразни ензими без участие на цитохром P450 системата.

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 хидрокарбонови общи анестетици.

Съпътстващото лечение с ксантинови производни, стероиди или диуретици може да потенцира възможни хипокалиемични ефекти на β_2 -агонистите



Хипокалиемията може да засили предразположението към аритмии при пациенти, които са на лечение с дигиталисови глюкозиди.

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

4.6 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. Честотата на нежеланите реакции при плацебо не е взета предвид.

Система, орган, клас	Нежелан ефект	Честота
Инфекции	Фарингит	Чести
	Грип, гъбичкови инфекции в устната кухина, фарингеални и езофагеални кандидози, вагинална кандидоза, гастроентерит, синусит	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
	Необичайно поведение, нарушения на съня	Много редки
Нарушения на на нервната система	Главоболие	Чести
	Тремор, световъртеж	Нечести
Нарушения на очите	Глаукома, катаракта	Много редки
Нарушения на ушите и лабиринта	Отосалпингит	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации, удължен QT интервал на електрокардиограмата, промени в електрокардиограмата, тахикардия, тахиаритмия	Нечести
	Вентрикулни екстрасистоли, ангина пекторис	Редки
	Предсърдно трептене	Много редки
Съдови нарушения	Хиперемия, зачервяване	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Дисфония	Чести
	Ринит, 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, дисгезия	Нечести



Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж, обрив, хиперхидроза	Нечести
	Уртикария, ангионевротичен оток	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	Нечести
	Повишено кръвно налягане, понижено кръвно налягане	Редки
	Намалена костна плътност	Много редки

Както при всяка инхалаторна терапия, в много редки случаи може да възникне парадоксален бронхоспазъм (вж. 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 в растежа при деца и юноши, катаракта и глаукома (виж също 4.4).



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

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 бронхоспазм. 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: Адренергици и други лекарства за лечение на обструктивни белодробни заболявания

АТС-code: R03 AK07.

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.

ФОСТЕР

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.

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 с 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 приложение 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.

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 метаболизъм

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.

Екскреция

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% малък



65% от приетата доза се абсорбира чрез гастроинтестиналният 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, постигани с терапевтични дози. Елиминационният полуживот след перорално приложение е 2 - 3 часа. След инхалация на доза от 12 до 96 микрограма формотерол fumarat се наблюдава линейна абсорбция.

Метаболизъм

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 O-деметиране, последвано от конюгация на фенолната 2'- хидроксилна група. Изоензимите на цитохром P450 - CYP2D6, CYP2C19 и CYP2C9 са включени в O-деметирането на формотерол. Черният дроб е основното място за метаболизъм. В терапевтични концентрации, формотерол не инхибира ензимите на CYP450.

Екскреция

При експериментално инхалаторно приложение на доза от 12 до 96 микрограма, приложена като сух прах

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.

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

20 месеца.

6.4 СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Преди отпускане на лекарството на пациента:

Да се съхранява при 2-8°C (в продължение на максимум 15 месеца).

След отпускане на лекарството на пациента:

Да се съхранява при температура под 25°C (в продължение на максимум 5 месеца).

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

6.5 ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

Алуминиев флакон под налягане, съдържащ разтвор за инхалация, с дозатор и накрайник, поставен в полипропиленов пулверизатор с накрайник и снабден с пластмасова пресилна капачка.



Всяка опаковка съдържа:

1 алуминиев флакон под налягане от 120 дози.

1 луминиев 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 5 месеца.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Torrex Chiesi Pharma GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Vienna
Австрия
Телефон: + 43 1 407391922
Факс: + 43 1 407391920

П-2020/22.04.2008

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

22.04.2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари, 2009

