

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Foster[®]/ Фостер[®] 200/6 микрограми по распрскување, инхалациски раствор под притисок.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја распрскана доза/фиксна доза од спреј контејнерот содржи:
200 микрограми беклометазон дипропионат и 6 микрограми формотерол фумарат дихидрат. Ова одговара на испорачана доза (од распрскувачот) од 177,7 микрограми на беклометазон дипропионат и 5,1 микрограми формотерол фумарат дихидрат.

За комплетната листа на ексципиенси види во заглавие 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКИ ОБЛИК

Инхалациски раствор под притисок.

Контејнерот содржи безбоен до жолтеникав раствор.

Контејнерот е опремен со пластичен актуатор кој има вграден додаток за уста и капак за заштита од прашина.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

ФОСТЕР[®] е индициран за редовен третман на астма во случаи кога е соодветно да се примени комбиниран лек (инхалациски кортикостероид во комбинација со долгоделувачки бета₂-агонист):

- кај пациенти кај кои примарната контрола на болеста не се постигнува со инхалаторни кортикостероиди и брзоделувачки бета₂-агонисти кои се вдишуваат “по потреба” или
- кај пациенти кај кои болеста примарно се контролира со инхалаторни кортикостероиди и долгоделувачки бета₂-агонисти.

Фостер е индициран за употреба кај возрасни лица.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

ФОСТЕР[®] не е погоден за почетно лекување на астма. Дозирањето на активните компоненти на ФОСТЕР[®] е индивидуално и треба да се прилагоди на тежината на болеста кај поединиот пациент. Ова мора да се земе во предвид не само кога се започнува лекувањето со комбинирани лекови, туку и кога се врши прилагодување на дозата. Ако на пациентот му е потребна комбинација на различни дози од оние во распрскувачот, мора да му се препишат соодветни дози на бета₂-агонист и/или кортикостероид во одвоени распрскувачи.

Беклометазон дипропионатот во ФОСТЕР[®]-от се дистрибуира во вид на посебно ситни честици, што резултира со појак ефект од оној кој се постигнува со препаратите на беклометазон дипропионат од кои тој се дистрибуира во честици кои не се така ситни (100 микрограми беклометазон дипропионатот во облик на многу ситни честици во ФОСТЕР[®]-от одговара на 250 микрограми беклометазон дипропионат од производи со честици кои не се толку ситни). Поради таа причина, вкупната дневна доза на беклометазон дипропионатот од ФОСТЕР[®] треба да биде



помала од вкупната дневна доза на беклометазон дипропионатот од препаратите од кои не се дистрибуира во толку ситни честици.

Ова мора да се земе во предвид кога на пациентот место терапија со беклометазон дипропионат од препарати со не така ситни честици, почне да му се дава ФОСТЕР[®], дозата на беклометазон дипропионат од ФОСТЕР[®] треба да се намали и мора да се прилагоди кон потребите на секој поединечен пациент.

Препорачани дози кај возрасни пациенти на доба од 18 и повеќе години:

Две вдишувања два пати дневно.

Максималната доза е 4 вдишувања.

Фостер 200/6 треба да се употребува единствено како терапија за одржување. Послаба доза (Фостер 100/6) е достапна за терапија за одржување и олеснување.

Пациентите треба да се советуваат да имаат посебен бронходилататор со брзо делување на располагање, за спасоносна терапија цело време.

Пациентите треба редовно да се контролираат од страна на лекар, така што дозата на Фостер остане оптимална и се менува само со медицински совет. Дозата треба да се титрира до најниската доза со која се одржува ефективна контрола на симптомите. Кога долгорочна контрола на симптомите се одржува со најниската препорачана доза, тогаш следниот чекор треба да биде само тест на инхалаторни кортикостероиди.

Фостер 200/6 **не треба да се користи за третман на чекор надолу**, но помала јачина на компонентата на беклометазон дипропионат во ист инхалатор е на располагање за лекување чекор надолу со Фостер 100/6 микрограми).

Пациентите треба да се советуваат да земаат Фостер секојдневно дури и кога е асимптоматски.

Посебни групи на пациенти:

Нема потреба за прилагодување на дозата кај постари пациенти. Нема достапни податоци за употреба на ФОСТЕР[®] кај пациенти со оштетувања на црниот дроб и бубрезите (види дел 5.2).

Препорачани дози кај деца и адолесценти помлади од 18 години:

ФОСТЕР[®] 200/6 не треба да се користи кај деца и адолесценти помлади од 18 години.

Метод на администрација

Фостер е за инхалаторна употреба.

За да се осигура правилна употреба на лекот, лекарот или друг здравствен работник треба на пациентот да му го покаже правилниот начин на употреба на распрскувачот. Правилната употреба на распрскувачот за фиксна доза е од клучна важност за успехот на лекувањето. Пациентот треба да се советува внимателно да го прочита Упатството за употреба на лекот и да ги следи упатствата за употреба опишани во тоа упатство.

Фостер инхалаторот е обезбеден со бројач на задниот дел на контејнерот, кој покажува колку дози се преостанати. За презентација на 120 дози, секој пат кога пациентот ќе го притисне контејнерот, едно распрскување од лекот се ослободува и бројачот брои намалување за еден. За пакувањето од 180 дози, секој пат кога пациентот ќе го притисне резервоарот, бројачот ротира за мала количина и бројот на преостанатите дози е прикажан во интервали од 20. Пациентите треба да се советуваат да не го испуштат инхалаторот да падне бидејќи тоа може да предизвика бројачот да одбројува.

Тестирање на инхалаторот

Пред првата употреба на распрскувачот или ако распрскувачот не е користен 14 или повеќе денови, пациентот треба една доза треба да се распрсне во воздух, за да се провери дали



распрскувачот беспрекорно функционира. По тестирањето на инхалаторот за прв пат, бројачот треба да покажува 120 или 180.

Употреба на инхалаторот:

Ако инхалаторот е изложен на голем студ, пациентите треба да го загреат со рацете за неколку минути пред да го користат. Тие никогаш не треба да се загреваат со вештачки средства.

Во колку е можно, за време на вдишување на аеросолот од распрскувачот пациентите би требало да стојат или да седат исправено.

1. Пациентите треба да го отстранат заштитниот капак од додатокот за уста и да проверат дали додатокот е чист, т.е. да нема прашина, нечистотии или некое страно тело.
2. Пациентите треба полека и длабоко да издишат.
3. Пациентите треба да го држат спреј контејнерот вертикално, така да долниот дел биде свртен кон горе, и со усните да го опфатат додатокот за уста без да го гризат додатокот за уста.
4. Истовремено, пациентите треба полека и длабоко да вдишуваат преку уста. Непосредно штом ќе почнат да вдишуваат, треба да го притиснат кон доле врвот на распрскувачот како би од распрскувачот испуштиле аеросол (еден потисок).
5. Пациентите треба да го задржат здивот колку подолго можат и на крај треба да го извадат инхалаторот од устата и полека да издишат. Пациентите не треба да издишуваат во инхалаторот.

Ако морате да земете уште една инхалација, пациентите треба да ја држат пумпицата во вертикална положба околу пола минута, а потоа да ги повторат чекорите од 2 до 5.

Важно: пациентите не треба да ги изведуваат чекорите од 2 до 5 премногу брзо.

По употреба, пациентите треба да го затворат инхалаторот со заштитно капаче и да го проверат бројот на дози.

Пациентите треба да се советуваат да добијат нов инхалатор кога броевите на доза или индикаторот го покажуваат бројот 20. Тие треба да престанат со користење на инхалаторот кога бројачот покажува 0 затоа што преостанатата доза во инхалаторот не е доволно да се ослободи целосна доза.

Ако во тек на вдишување, аеросол побегне од распрскувачот или меѓу додатокот за уста и усните, постапката мора да се повтори од чекор 2 па натаму.

За пациентите кои немаат доволни јак стисок на рацете ќе им биде полесно ако го држат распрскувачот со обете раце. Во тој случај, покажалците треба да се постават на горниот дел од спреј контејнерот, а палците на долниот.

Пациентите по вдишувањето би требало да ја исплакнат истата и грлото со вода (да прогаргараат) или да ги измијат забите (види заглавие 4.4).

Спреј контејнерот содржи течност под притисок. Пациентите треба да се советуваат да не го изложуваат на температури повисока од 50 °C, а не да го продупчуваат контејнерот.

Чистење

Пациентите треба да се советуваат внимателно да го прочитаат Упатството за пациентите во кое се наведени упатствата за чистење. За редовно чистење на инхалаторот, пациентите треба да го отстранат капакот од додатокот на уста и да ја избришат надворешната и внатрешната страна на додатокот за уста со сува крпа. Тие не треба да го отстрануваат канистерот од распрскувачот и не треба да употребуваат вода или други течности за чистење на додатокот за уста.

Пациентите на кои им е тешко да го ускладат распрскувањето на аеросолта со вдишувањето може да користат AeroChamber Plus® комора за олеснето дишење. Лекарот, фармацевтот или



медицинската сестра можат да ги подучат како правилно да го користат и одржуваат распрскувачот и комората за олеснето дишење, и исто така треба да се провери техниката на пациентот со која го користи распрскувачот како би се осигурил оптимален дотур на вдишениот лек во белите дробови. Ова може да се постигне од страна на пациентите кои користат AeroChamber Plus® преку едно континуирано бавно и длабоко вдишување низ комората, без одложување на вдишувањето и издишувањето.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост кон активните компоненти или кон некој од ексципиенсите дадени во дел 6.1.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредување за употреба на лекот

ФОСТЕР® треба да се користи со зголемено внимание (вклучувајќи и надзор на лекар) кај пациенти со срцева аритмија, особено атривентрикуларен блок од трет степен и тахиаритмии, идиопатска субвалвуларна стеноза на аортата, хипертрофична опструктивна кардиомиопатија, исхемиска болест на срцето, конгестивно затајување на срцето, тешка артериска хипертензија и анеуризма.

Се советува внимание и при лекување на пациенти со продолжен QTc интервал или сомнеж на продолжен QTc интервал, било да е вроден или предизвикан со лекови (QTc > 0,44 секунди). Самиот формотерол може да предизвика продолжување на QTc интервалот.

Внимание при користење на ФОСТЕР® е потребно и кај пациенти со тиреотокситоза, шеќерна болест, пеохромоцитом и нелечена хипокалемија.

Потенцијално тешка хипокалемија може да биде последица од лекување со бета₂-агонисти. Посебно внимание е потребно во случај на тешка астма, затоа што хипооксијата може да го зголеми дејството на бета₂-агонистите. Хипокалемијата може да се влоши и со истовремено лекување и со други лекови кои предизвикуваат хипокалемија, како што се дериватите на ксантин, стероиди и диуретици (види поглавие 4.5.). Внимание се советува кај случаи на нестабилна астма кога се користат поголем број на брзоделувачки (“спасоносни”) бронходилататори. Во такви случаи се препорачува следење на нивото на калиум во серумот.

Вдишениот формотерол може да го зголеми нивото на гликоза во крвта, затоа нивото на гликоза во крвта кај пациентите со дијабет мора строго да се контролира.

Ако се планира анестезија со халогени анестетици, употребата на ФОСТЕР® мора да се прекине најмалку 12 часа пред почетокот на анестезијата, поради постоење на ризик од настапување на срцеви аритмии.

ФОСТЕР® како и другите инхалациони лекови кои содржат кортикостероиди, треба да се употребува со внимание кај пациенти со активна или пасивна туберкулоза на белите дробови, габични и вирусни инфекции на дишните патишта.

Не се препорачува нагло прекинување на лекување со ФОСТЕР®.

Ако пациентите сметаат дека лекувањето не е делотворно, треба да се упатат на лекарски преглед. Зголемена употреба на брзоделувачки (“спасоносни”) бронходилататори укажува на влошување на основната болест, и треба да се провери соодветноста на терапијата. Ненадејно и прогресивно влошување на контролата на астмата е потенцијално живото загрозувачки за пациентот, и итно треба да се упати на посета на лекар. Треба внимателно да се провери дали е потребно да се зголеми дозата на кортикостероидот, било инхалаторен или применет орално, или употреба на антибиотици во случаи на сомнеж на инфекција.



Пациентите не треба да се воведуваат во терапија со ФОСТЕР® во тек на влошување на болеста или во случај на значајно или акутно влошување на астмата. Во тек на лекување со ФОСТЕР® може да настанат сериозни несакани ефекти поврзани со астмата и со тоа да дојде до влошување на текот на болеста. Пациентите треба да се советуваат да продолжат со лекувањето, но да побараат лекарска помош ако симптомите на астмата не можат да се контролираат со ФОСТЕР® или се влошуваат.

Како и кај употребата на останатите инхалаторни лекови, и кај употребата на ФОСТЕР® може да дојде до парадоксален бронхоспазам со нагло влошување на свирењето во градите и забрзување на дишењето по дозирањето. Во тој случај треба веднаш да се употреби терапија со брзоделувачки инхалаторен бронходилататор. Употребата на ФОСТЕР® мора веднаш да се прекине, а пациентот мора да се прегледа и по потреба да се воведо во алтернативно лекување.

ФОСТЕР® не смее да се применува како прв лек за лекување астма.

За лекување на акутни напади на астма, на пациентите треба да им се советува да со себе секогаш имаат брзоделувачки бронходилататор.

Пациентите треба да се потсетат дека треба секој ден да земаат ФОСТЕР® онака како што е препишано, дури и кога немаат симптоми.

Кога симптомите на астмата ќе бидат под контрола, треба да се разгледа можноста на постепено намалување на дозата на ФОСТЕР®. За време на намалување на дозата важно е пациентот да врши редовни контроли. ФОСТЕР® треба да се применува во најмала делувачка доза (помала јачина на Фостер 100/6 е достапна, види поглавие 4.2.).

Системски ефекти може да се јават со било кој инхалаторен кортикостероид, особено кога се пропишани во високи дози во тек на подолг временски период. Овие ефекти имаат помала веројатност на појавување кога се користат инхалаторни кортикостероиди, отколку кога се користат оние кои се земаат преку уста. Можните системски ефекти вклучуваат: Кушингов синдром, Кушингоиден изглед, супресија на надбубрежната жлезда, намалена минерална густина на коските, успорен раст кај децата и адолесцентите, катаракта и глауком, и поретко, голем број на психолошки или ефекти врз однесувањето кои вклучуваат психомоторна хиперактивност, нарушувања на спиењето, анксиозност, депресија или агресија (особено кај децата). Затоа е важно пациентите редовно да доаѓаат на лекарски прегледи и да земаат најниска доза на инхалаторен кортикостероид со која може да се одржи делотворна контрола на астмата.

Фармакокинетичките податоци за испитување на единечна доза (види дел 5.2) покажуваат дека употребата на Фостер со AeroChamber Plus® комора за олеснето дишење во споредба со употребата на стандарден распрскувач, не ја зголемува вкупната системска изложеност кон формотерол и ја намалува системската изложеност кон beklometazone-17-dipropionat, додека постои зголемување на непроменетиот beklometazone dipropionat кој доаѓа во системската циркулација преку белите дробови, исто така вкупната системска изложеност кон beklometazone dipropionat плус неговите активни метаболите не се менува, не постои зголемен ризик од системско влијание кога се користи Фостер со наведената комора за олеснето дишење.

Продолжено лекување на пациенти со високи дози на инхалаторни кортикостероиди може да доведе до супресија на надбубрежната жлезда и акутни адренални кризи. Особен ризик постои кај деца помлади од 16 години кои земаат/вдишуваат дози на беклометазон дипропионат поголеми од препорачаните. Ситуациите кои потенцијално може да предизвикаат акутна адренална криза вклучуваат траума, операција, инфекција или нагло намалување на дозата. Симптоми по кои таа состојба се препознава типично се слаби и може да вклучуваат анорексија, болка во стомакот, губење на телесната тежина, замор, главоболка, гадење, повраќање, намалување на притисокот, намалување на нивото на свест, хипогликемија и епилептични напади. Треба да се разгледа можноста на заштита на пациентот за време на периоди на стрес или изборен оперативен зафат со додавање на системска терапија со кортикостероиди.



Потребно е внимание кога пациентите преминуваат на лекување со ФОСТЕР[®], особено ако постои можност да функцијата на надбубрежната жледа е нарушена од претходната системска терапија со стероиди.

Кај пациенти кои место орални кортикостероиди почнуваат да користат инхалаторни кортикостероиди и понатаму постои ризик од намалена резерва на надбубрежната жледа во тек на подолг период. Пациентите на кои им било потребно давање на големи дози на кортикостероиди оние кои подолго време земале терапија со инхалаторни кортикостероиди во високи дози истотака може да го имаат тој ризик. Можноста на заостанато оштетување на надбубрежната жледа треба секогаш да се има во предвид во итни случаи или во случаи на елективни зафати, кои се пратени со зголемен стрес, треба да се разгледа примената на терапија со кортикостероиди. Во случаи на опсежни оштетувања на надбубрежната жледа, пред елективните постапки треба внимателно да се побара совет од специјалист.

Пациентите треба да се советуваат да ја исплакнат устата или да направат гаргара со вода или да ги измијат забите со четка за заби по вдишувањето на пропишаната доза, за да се минимизира ризикот од орофарингеални инфекции со кандида.

Фостер содржи мала количина на етанол (алкохол), помалку од 100 mg по инхалација. Во нормални дози на количината на етанол е занемарлива и не претставуваат ризик за пациентите.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ВИДОВИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Фармакокинетски интеракции

Беклометазон дипропионат многу бргу се метаболизира со помош на ензими. Бета адренергични лекови (лекови кои работат на ист начин како и формотерол) - може да ги зголемат ефектите на формотерол

Фармакодинамски интеракции

Бета-адренергични блокатори може да го ослабат или инхибираат ефектот на формотерол. Затоа Фостер не треба да се администрира заедно со бета-адренергични блокатори (вклучувајќи и капки за очи) освен ако не постојат оправдани причини.

Од друга страна, истовремена употреба на други бета-адренергични лекови може да има потенцијално висок дополнителен ефект, потребно е внимание кога теофилин или други бета-адренергични лекови се пропишуваат истовремено со формотерол.

Истовремено лекување со хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазин, антихистаминици, инхибитори на моноаминооксидаза и трицикли антидепресиви може да го продолжат QTc интервалот и да го зголемат ризикот од настапување на вентрикуларна аритмија.

Освен тоа, L-dopa/Л-допа, L-tiroksin/Л-тироксин, окситоцин и алкохол може да ја намалат толеранцијата на срцето кон бета₂-симпатомиметиците.

Истовремено лекување со инхибитори на моноаминооксидазата и други лекови со слични особини, како што се фуразолидон и прокарбазин, може да предизвикаат реакција на пречувствителност.

Постои зголемен ризик од аритмија кај пациенти кои истовремено примаат анестезија со халогени јаглеводороди.

Истовремено лекување со деривати на ксантин, стероиди или диуретици може да ја зголеми можноста од развој на хипокалемија предизвикана од делувањето на бета₂-агонистите (види поглавие 4.4.). Хипокалемијата може да ја зголеми предиспозицијата за развој на аритмија кај пациенти кои се лекувани со дигиталис гликозиди.

ФОСТЕР[®] содржи мала количина на етанол. Теоретски постои можност од интеракција кај особено осетливи пациенти кои земаат дисулфирам или метронидазол.



4.6 УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ ЗА ВРЕМЕ НА ПЛОДНОСТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

ПЛОДНОСТ

Не постојат податоци кај луѓето. Во студии на животни кај стаорци, присуството на беклометазон дипропионат во високи дози во комбинација била поврзана со намалување на женскиот фертилитет и ембриотоксичност (види дел 5.3).

Бременост

Нема искуства ниту докази за сигурноста на употреба на потисниот гас HFA-134a кај бремени жени и доилки. Меѓутоа испитувањата на делувањето на HFA-134a на репродуктивната функција и ембриофеталниот развој кај животни не покажаа клинички релевантни несакани дејства.

Нема релевантни клинички податоци за употребата на ФОСТЕР® кај бремени жени. Испитувањата кај животни во кои се користела комбинација на белкометазон дипропионат и формотерол покажале дека постои токсично делување на репродукцијата по изложување на високи системски дози (види поглавие 5.3. Претклинички податоци за сигурност за употреба). Поради токолитичкото делување на бета₂-симпатомиметичките лекови, потребно е особено внимание во периодот непосредно пред породувањето.

Формотеролот не смее да се препорача за време на бременост, особено при крајот на бременоста или во тек на породувањето, освен ако не постои друга посигурна алтернатива.

ФОСТЕР® смее да се користи во текот на бременоста само ако очекуваната корист од неговата употреба ги надминува потенцијалните ризици.

Доење

Не постојат релевантни клинички податоци за употребата на ФОСТЕР® кај доилки.

Нема достапни податоци за испитувања кај животни, и разумно е да се претпостави дека беклометазон дипропионатот, како и останатите кортикостероиди се излучува во млекото на мајката.

Иако не е познато дали формотеролот се лачи во млекото на мајката, формотеролот е откриен во млекото на жени на животните.

Употребата на ФОСТЕР® кај мајки кои дојат може да се разгледува само во случаи кога очекуваната корист од неговата употреба ги надминува потенцијалните ризици.

4.7 ЕФЕКТ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

ФОСТЕР® најверојатно нема да има никакво влијание врз способностите за управување со возила и ракување со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Поради тоа што ФОСТЕР® содржи беклометазон дипропионат и формотерол фумарат дихидрат, може да се очекуваат несакани ефекти кои по типот и тежината се типични за тие две компоненти. Нема дополнителни несакани дејства кои се јавуваат по истовремена употреба на тие две компоненти.

Несаканите ефекти поврзани со беклометазон дипропионатот и формотеролот кога се применуваат во фиксна комбинација во ФОСТЕР®, како и кога се применуваат одвоено, наредени се по класата на органи и системи. Зачестеноста на несаканите ефекти се дефинира на следниот начин: многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), помалку често ($\geq 1/1,000$ и $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10,000$ и $< 1/1,000$) и многу ретки ($\leq 1/10,000$).

Честите и помалку честите несакани ефекти се извадени од клиничките проби кај астматичари и пациентисо ХОББ.



Класа на органи и системи	Несакан ефект	Зачестеност
Инфекции и инфестации	Фарингитис, орална кандидијаза, пнеумонија (кај пациенти со ХОББ)	често
	Инфлуенца, орална габична инфекција, кандидијаза на ждрелото и хранопроводот, вулвовагинална кандидијаза, гастроентеритис, синуситис, ринитис, пневмонија*	помалку често
Нарушување на крвта и лимфниот систем	гранулоцитопенија	помалку често
	тромбоцитопенија	многу ретко
Нарушување на имунолошкиот систем	Алергиски дерматитис	помалку често
	Реакции на преосетливост, вклучувајќи еритем, едем на усните, лицето, очите и ждрелото	многу ретко
Ендокрини нарушувања	Супресија на надбубрежната жлезда	многу ретко
Нарушување на метаболизмот и исхраната	Хипокалемија, хиперкалемија	помалку често
Психијатриски нарушувања	Немир	помалку често
	Психомоторна хиперактивност, нарушено спиење, депресија, агресија, нарушено однесување (предоминантно кај деца)	непознато
Нарушување на нервниот систем	Главоболка	често
	Тремор, замаглување,	помалку често
Нарушување на очите	Глауком, катаракта	многу ретко
Нарушување на увото и лавиринтот	отосалфингитис	помалку често
Нарушување на срцето	Палпитации, продолжен електрокардиограм QT корегиран интервал, промени во EKG-то, тахикардија, тахиаритмија, атриска фибрилација*	помалку често
	Вентрикуларни екстрасистоли, ангина пекторис	ретко
Нарушување на крвните садови	Хиперемија, црвенило на лицето	помалку често



Нарушување на дишниот систем, градите и среден дел од градите	Дисфонија	често
	Кашлица, продуктивна кашлица, раздразнетост на грлото, астматична криза, фарингиална еритема	помалку често
	Парадоксален бронхоспазам,	ретко
	Диспнеа, влошување на астмата,	многу ретко
Нарушување на дигестивниот систем	Дијареа, сува уста, диспесија, дисфагија, чувство на печење на усните, гадење, дисгеусија	помалку често
Нарушување на кожата и поткожното ткиво	Пруритус, осип, хиперхидроза, уртикарија	помалку често
	Ангиоедем,	ретко
Нарушување на мускулниот систем и врзивното ткиво	Грчеви во мускулите, мијалгија	помалку често
	Забавен раст кај деца и адолесценти	многу ретко
Нарушување на бубрезите и уринарниот систем	нефритис	ретко
Општи Нарушување и реакции на местото на употреба	Периферен едем	многу ретки
Иследување	Зголемен Ц-реактивен протеин, зголемен број на тромбоцити, зголемени слободни масни киселини, зголемен инсулин во крвта, зголемени кетонски тела во крвта, намалување на крвниот кортизол*	помалку често
	Зголемен артериски притисок,	помалку често
	намален артериски притисок	ретко
	Намалена густина на коските	многу ретко

- Поврзано со не сериозен случај на пневмонија беше пријавен од страна на еден пациент третиран со Фостер 100/6 во клучно клиничко испитување кај пациенти со ХОББ. Други несакани реакции забележани со Фостер 100/6 кај ХОББ клинички испитувања беа: намалување на крвниот кортизол и атријална фибрилација.

Како и кај употребата на другите инхалаторни лекови, може да дојде до парадоксален бронхоспазам (види 4.4 “Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба”).

Помеѓу забележаните несакани ефекти, оние кои типично се поврзани со формотеролот се следните:

хипокалемија, главоболка, тремор, палпитации, кашлица, грчеви во мускулите и продолжување на QTc интервалот.



Несаканите ефекти типично се поврзани со употребата на беклометазон дипропионатот се следните:

габични инфекции на усната шуплина, орална кандидијаза, дисфонија, надразнување на грлото. Дисфонијата и кандидијазата може да се ублажат со гаргара и плакнење на устата со вода или миење на забите по употребата на лекот. Симптомите на кандидијазата може да се лекуваат со антимикотици за површинска употреба, со тоа да лекувањето со ФОСТЕР® продолжува.

Помеѓу системските ефекти на инхалаторните кортикостероиди (на пр. беклометазон дипропионат), кои можат да настанат особено кога кортикостероидите се употребуваат во големи дози во тек на подолг временски период, се вбројуваат супресија на надбубрежната жлезда, намалување на минералната густина на коските, забавување на растот кај децата и адолесцентите, катаракта и глауком (види исто така заглавие 4.4).

Може да се јави и реакција на пречувствителност, вклучувајќи осип, уртикарија, јадеж, еритем и едем на очите, лицето, усните и ждрелото.

Пријавување на сомнителни несакани дејства

Пријавување на сомневање за несакана реакција по одобрување на лекот е важно. Тоа им овозможува континуирано следење на корист / ризик биланс на лекот. Од здравствените работници се бара да ги пријавуваат сите сомнителни несакани реакции преку националниот систем за известување наведени во Прилог V.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Инхалираните дози на ФОСТЕР® 100/6 дури до 12 кумулативни вдишувања на распрнати дози (вкупна доза на беклометазон дипропионат 1200 микрограми и формотерол 72 микрограми) се проучувани кај пациенти со астма. Кумулативната доза немала ненормално влијание на виталните знаци, а не се забележани ни тешки, односно многу тешки несакани ефекти.

Преголеми дози на формотерол, може да предизвикаат ефекти типични за бета₂-адренергичните агонисти, на пр. гадење, повраќање, главоболка, тремор, поспаност, палпитации, тахикардија, вентрикуларни аритмии, продолжен QTc интервал, метаболна ацидоза, хипокалемија, хипогликемија.

Во случаеви на предозирање со формотерол, индицирана е потпорна и симптоматска терапија. Тешките случаи мораат да се хоспитализираат. Во обзир доаѓа употребата на кардиоселективни бета-адренергични блокатори, но само со исклучително внимание затоа што примената на бета-адренергични блокатори може да предизвика бронхоспазам. Треба да се контролира нивото на калиум во серумот.

Акутната инхалација на дози од беклометазон дипропионат кои се многу поголеми од препорачаните може да доведе до привремена супресија на надбубрежната жлезда. Во тој случај не е потребна итна интервенција, затоа што функцијата на надбубрежната жлезда ќе се поврати во рок од неколку дена, како што се потврдило со мерење на кортизолот во плазмата. Кај тие пациенти треба да се продолжи со терапијата со дози кои се дозволени за контрола на астмата.

Хронично предозирање со инхалиран беклометазон дипропионат: ризик од супресија на надбубрежната жлезда (види заглавие 4.4). Можеби ќе биде неоподно да се надгледуваат резервите на надбубрежната жлезда. Лекувањето треба да се продолжи со доза која е доволна за контрола на астмата.

5 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЧКИ ОСОБИНИ

Фармакотерапевтска група: адренергици и други лекови за опструктивни болести на дишните патишта.



АТС код: R03 AK08.

Механизми на делување и фармакодинамски ефекти

ФОСТЕР® содржи беклометазон дипропионат и формотерол. Тие две активни супстанции имаат различни механизми на делување. Тоа што им е заедничко со другите комбинации на инхалаторни кортикостероиди и бета₂-агонисти е дека се активни чинители во смисла на намалување на егзацербација на астмата.

Беклометазон дипропионат

Беклометазон дипропионат применет инхалаторно во препорачани дози има гликокортикоидно против воспалително дејство во белите дробови, што доведува до намалување на симптомите и егзацербација на астмата со помалку несакани дејства од примената на системски применливите кортикостероиди.

Формотерол

Формотеролот е селективен бета₂-адренергичен агонист кој предизвикува релаксација на мазниот мускул на бронхот кај пациенти со реверзибилна опструкција на дишните патишта. Бронходилататорското делување настапува брзо, во рок од 1-3 минути по вдишувањето, а трае 12 часови по еднакратна доза.

Клиничка ефикасност и безбедност за Фостер

Во клиничките испитувања на возрасни пациенти, додавање на формотерол кон беклометазон дипропионатот ги подобрува симптомите на астмата и функцијата на белите дробови и е намалена егзацербацијата на болеста.

Во испитување кое траело 24 недели, ФОСТЕР® имаше најмалку исто делување на функцијата на белите дробови како и слободната комбинација на беклометазон дипропионат и формотерол, а неговото делување беше подобро од делувањето на беклометазон дипропионатот кога истиот се применува сам.

Ефикасноста на Фостер 200/6 HFA, 2 инхалации два пати на ден, беше оценета во 12 недела клучна студија со споредување на ефектот на белодробната функција наспроти третман со монотерапија со беклометазон дипропионат кај пациенти со астма, кои не се соодветно контролирани со претходниот третман (идентичен со високи дози ISC или средна доза-ICS + LABAs комбинации). Студијата ја покажа супериорноста на Фостер 200/6 HFA во однос на BDP HFA во смисла на промена од основната линија во просек претходна доза наутро PEF (прилагодена средна разлика 18,53 L).

Во 24 неделна клучна студија на безбедносниот профил на Фостер 200/6 HFA, 2 инхалации два пати на ден, беше споредлива со онаа на одобрената фиксна комбинирана доза (флутиказон/салметерол 500/50, 1 инхалација два пати на ден). Не беше забрлржан клинички релевантен ефект со Фостер 200/6 HFA на оската HPA по 6 месеци од третманот. Студијата покажа дека исто и Фостер 200/6 mg, а одобрената фиксна комбинирана доза не се супериорни во однос на не екста ситниот беклометазон дипропионат монотерапија (2000 µg/ден) на промената на претходна утринска доза FEV1 и процентот на дена целосно без симптоми на астма.

5.2 ФАРМАКОКОКИНЕТИЧКИ ОСОБИНИ

Системската изложеност на активните материи беклометазон дипропионат и формотерол во фиксна комбинација во ФОСТЕР® беа споредувани со изложеноста на секоја поединечна активна материја.

Во фармакокинетичката студија спроведена кај здрави испитаници лечени со единечна доза на ФОСТЕР® во фиксна комбинација (4 распрснати дози од 100/6 микрограми) или единечна доза на



беклометазон дипропионат со CFC (4 распрснати дози од 250 микрограми) и формотерол HFA (4 распрснати дози од 6 микрограми), областа под кривата-AUC на главниот активен метаболит на беклометазон дипропионат (беклометазон-17-монопропионат) и неговата максимална концентрација во плазма беа, соодветно, 35% или 19% пониски кога беклометазон дипропионат бил применет во фиксна комбинација, отколку кога бил применет во препарати во облик на честици кои не се изразито ситни. Наспроти тоа, степенот на апсорбција бил побрз (0,5 часа наспроти 2 часа) за фиксната комбинација наспроти препаратот само со беклометазон дипропионат со CFC.

Максималната концентрација на формотерол во плазмата била слична по примената на фиксна комбинација и слободна комбинација, а системската изложеност била нешто повисока по употреба на ФОСТЕР® околку по употребата на слободна комбинација.

Нема докази за тоа дали постојат фармакокинетски или фармакодинамски (системски) интеракции помеѓу беклометазон дипропионатот и формотеролот.

Фармакокинетска студија спроведена кај здрави доброволци со бликада со активен јаглен покажа дека биорасположивоста во белите дробови на беклометазон-17-монопропионате во Фостер 200/6 формулации е дозно пропорционално во однос на онаа на дозата за 100/6 AUC {средната рата помеѓу системската биорасположивост во 200/6 формулации и 100/6 дози е еднаква на 91,63 (90% интервал на доверба: 83,79; 100,20)}. За формотерол фумарат средниот односот помеѓу системска биорасположивост во формулации 200/6 и 100/6 јачината е еднаква на 86,15 (90% интервал на доверба: 75,94; 97,74).

Во други фармакокинетски студии спроведени на здрави доброволци без блокада со активен јаглен, системската изложеност на беклометазон-17-монопропионате во Фостер 200/6 формулации се покажа дека е пропорционална на дозата во однос на онаа на 100/6 дозата {средниот однос помеѓу системска биорасположивост во 200/6 формулациите и 100/6 дози е еднаква на 89,2 (90% интервал на доверба: 79,8, 99,7)}. Вкупната системска експозиција на формотерол фумарат е непроменета; {Значи сооднос меѓу системска биорасположивост во 200/6 формулации и 100/6 дози е еднаква на 102,2 (90% интервал на доверба: 90,4, 115,5)}.

Употребата на Фостер 200/6 со AeroChamber Plus® комора за олеснето дишење за зголемување на белодробната испорака на beclometazon dipropionat и активниот метаболит beclometazon-17-dipropionat и formoterol кај здраво доброволци е 25% и 32% соодветно, додека вкупната системска изложеност беше благо намалена за beclo metazon-17-dipropionat (до 17%) и формотерол (до 17%) и зголемена за непроменетиот беклометазон дипропионат (до 54%).”

Беклометазон дипропионат

Беклометазон дипропионатот е пред-лек со слаб афинитет за врзување со глико кортикоидните рецептори. Беклометазон дипропионатот се хидролизира со помош на естерази до активен метаболит беклометазон-17-монопропионат, кој има појако површинско против-воспалително делување отколку предлекот беклометазон дипропионат.

Апсорбција, дистрибуција и биотрансформација

Вдишениот беклометазон дипропионатот брзо се апсорбира од белите дробови, пред апсорбцијата постои опсежна конверзија во активен метаболит беклометазон-17-монопропионат, со помош на естеразите кои се присутни во повеќето ткива. Системската расположивост на активниот метаболит е резултат на апсорбција од белите дробови (36%) и апсорбција на проголтаната доза од дигестивниот систем. Биорасположивоста на проголтаниот беклометазон дипропионат е занемарлива. Но поради пред-системската конверзија во беклометазон-17-монопропионат, 41% од дозата се апсорбира како активен метаболит.

Системската изложеност приближно линеарно се зголемува со зголемување на вдишената доза.



Апсолутната биорасположивост по вдишувањето изнесува околу 2% од номиналната доза на непроменет беклометазон дипропионат и 62% номинална доза на беклометазон-17-монопропионат.

По интравенска употреба, расположивиот беклометазон дипропионат и неговиот активен метаболит се карактеризираат со висок клиренс од плазмата (150 и 120 l/час), со мал волумен на распределба на беклометазон дипропионат (20 l) при рамнотежна концентрација и поголема дистрибуција на неговиот активен метаболит во ткивата (424 l). Врзувањето со плазма протеините е умерено високо.

Елиминација

Излучувањето преку столицата е патот на елиминација на беклометазон дипропионат, воглавно во облик на поларен метаболит. Излучувањето на беклометазон дипропионатот и неговите метаболити преку бубрезите е занемарливо. Полуживотот на терминалната фаза на елиминација на беклометазон дипропионатот е 0,5 часа, а на беклометазон-17-монопропионат 2,7 часа.

Посебна група на пациенти

Фармакокинетиката на беклометазон дипропионат кај пациенти со бубрежни и црнодробни оштетувања не е испитувана, затоа што беклометазон дипропионат многу брзо се метаболизира со помош на присутните естерази во цревниот сок, серумот, белите дробови и црниот дроб, при што настануваат пополарни производи беклометазон-21-монопропионат, беклометазон-17-монопропионат и беклометазон, не се очекува дека оштетувањето на црниот дроб ќе влијае на фармакокинетиката и безбедносниот профил на беклометазон дипропионатот. Поради тоа што ни беклометазон дипропионат ниту неговите метаболити не се пронајдени во урината, не се очекува зголемена системска изложеност на тие материи кај пациенти со бубрежни оштетувања.

Формотерол

Апсорбција и дистрибуција

Формотеролот по инхалација се апсорбира и преку белите дробови и преку дигестивниот тракт. Дел од вдишената доза која е проголтана по примената на распрнатата фиксна доза (MDI) може да се движи во распон од 60% до 90%. Најмалку 65% од проголтаната доза се апсорбира од дигестивниот тракт. Пик на плазма концентрацијата на непроменет лек настапува по 0,5 до 1 час по оралната примена. Врзувањето на формотеролот за плазма белковините изнесува 61-64%, а од тоа 34% се врзува за албуминот. Во концентрацискиот распон постигнат со терапевтска доза не дошло до заситување на врзувањето. Полуживотот на елиминацијата по оралната употреба изнесува 2-3 часа. Апсорбцијата на формотеролот по инхалацијата од 12 до 96 µg формотерол фумаратот е линеарна.

Биотрансформација

Формотеролот опсежно се метаболизира, а главниот пат вклучува директна конјугација на фенолната хидроксилна група. Тој конјугат на глукуронската киселина е неделотворен. Вториот голем пат вклучува О-деметилација по која следи конјугација на фенолна 2'-хидроксилна група. Изоензимите на цитохром P450 - CYP2D6, CYP2C19 и CYP2C9 – се вклучени и во О-деметилација на формотеролот. Се чини дека црниот дроб е примарно место на метаболизам на формотерол. Формотеролот не ги инхибира ензимите CYP450 во терапевтски релевантни концентрации.

Елиминација

Кумулативното излучување на формотерол преку урината по еднакратна инхалација на сув прашок од распрскувачот, линеарно се зголемува во распон на дозата од 12 до 96 µg. Во просек 8% од дозата било излучено непроменето, а 25 % како вкупен формотерол. На темел на измерената концентрација во плазмата кај 12 здрави испитаници по вдишување на еднакратна доза од 120 µg, просечниот полуживот на терминалната фаза на елиминација изнесувал 10 часа. (R,R) - односно (S,S)-енантиомери сочинуваат околу 40 % односно 60 % непроменет лек излучен во урината.



Релативниот удел на тие два енантиомери останал константен во испитуваниот распон на дозата, а по администрирање на повторената доза не е пројавена кумулација на едниот или другиот енантиомер.

По орална употреба (40 до 80 µg), 6% до 10% од дозата е најдена во непроменет облик во урината на здрави испитаници; до 8% од дозата е пронајдено во облик на глукурониди.

Вкупно 67% од оралната доза на формотерол се лачи со урината (воглавно во облик на метаболити), а остатокот преку фецес. Бубрежниот клиренс на формотеролот изнесува 150 ml/min.

Посебна група на пациенти

Оштетување на црн дроб/бубрези: фармакокинетиката на формотеролот не е испитувана кај пациенти со оштетувања на црн дроб или бубрези; како и да е формотеролот примарно се елиминира преку метаболизмот на црниот дроб, зголемена изложеност може да се очекува кај пациенти со тешка цироза на црниот дроб.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА ЗА УПОТРЕБА

Токсичноста забележана при испитувањето на бекломеразон дипропионат и формотерол, применети кај животни во комбинација или засебно се состоеа воглавно од влијанија поврзани со прекумерно фармаколошко делување. Токсичноста била поврзана со имunosупресивните делувања на беклометазон дипропионат и познатото кардиоваскуларно делување на формотеролот, кои воглавно се евидентирани кај кучиња. По примена на комбинацијата од тие две компоненти не е забележано зголемување на токсичноста, нити неочекувани наоди.

Испитувањата на репродуктивната функција кај стаорци покажале ефекти зависни од дозата. Комбинацијата на овие две компоненти била поврзана со намалена плодност на женките и ембриофетална токсичност. Познато е дека високи дози на кортикостероиди кај бремени животни доведуваат до пореметување на феталниот развој, вклучувајќи расцеп на непцето и успорен интраутерин раст, па најверојатно ефектите се забележани по давање на комбинација на беклометазон дипропионат и формотерол се последица на делувањето на беклометазон дипропионатот. Тие ефекти биле видливи само по високи системски изложувања на активниот метаболит беклометазон-17-монопропонат (концентрација 200 пати поголема од онаа која се очекува во плазмата на пациентот). Освен тоа, кај испитувања на животни забележано е и продолжено траење на бременоста и породувањето, што е ефект кој може да се препише на познатиот токолитичен ефект на бета₂-симпатомиметици. Такви ефекти биле забележани кога новото на формотерол во плазма на бремени женки биле под нивото кое се очекува кај пациенти лечени со ФОСТЕР®.

Со испитувањата на генотоксичноста на комбинацијата на беклометазон дипропионат и формотерол не е откриен мутаген потенцијал на таа комбинација. Не се спроведени испитувања на канцерогеноста на предложената комбинација. Меѓутоа податоците за поединечни активни материји собрани од испитувања на животни не покажаа ризик од канцерогено делување кај луѓето.

Предклиничките податоци за потисниот гас HFA-134a без CFC се собрани на база на конвенционални испитувања за безбедноста на употреба, токсичност, повторена доза, генотоксичност, канцероген потенцијал и репродуктивна токсичност, не покажуваат дека постои некаков посебен ризик за луѓето.

6 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Норфлуран (HFA-134a)

Анхидриран етанол

Хлороводородна киселина



6.2 ИНКОПАТИБИЛНОСТИ

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

20 месеци

6.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ ПРИ ЧУВАЊЕ НА ЛЕКОТ

Пред издавање на пациент:

Да се чува во фрижидер на температура од 2-8°C (најдолго 15 месеци).

По издавање на лекот на пациент:

Да се чува на температура до 25°C (најдолго 5 месеци).

6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО (СПРЕЈ КОНТЕЈНЕРОТ)

Инхалациониот раствор се наоѓа под притисок во алуминиумски спреј контејнер кој е затворен со одмерен вентил за дозирање и вклопен во полипропиленски пластичен распрскувач со додаток за уста и пластичен заштитен капак.

Едно пакување содржи:

1 спреј контејнер под притисок кој овозможува 120 распрскувања или

1 спреј контејнер под притисок кој овозможува 180 распрскувања

Не сите големини на пакувања може да бидат достапни.

6.6 ПОСЕБНИ МЕРКИ ЗА ОТСТРАНУВАЊЕ НА НЕИСКОРИСТЕН ЛЕК ИЛИ ОТПАДНИ МАТЕРИЈАЛИ КОИ ПОТЕКНУВААТ ОД ЛЕКОТ

За аптеките:

Запишете го датумот на издавање на лекот на пациентот, на пакувањето.

Внимавајте да датумот на издавање на лекот и датумот на истекот на рокот на употреба наведен на пакувањето изнесува најмалку 5 месеци.

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните прописи.

7 ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ГОТОВ ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Провиденс д.о.о. Загреб, Претставништво во Македонија

Ул. Козара 13 А-2, 1000 Скопје,

Република Македонија



8 БРОЈ(ЕВИ) НА ОДОБРЕНИЕТО(ЈАТА) ЗА СТАВАЊЕ НА ГОТОВ ЛЕК ВО ПРОМЕТ
11-369/5 120 РАСПРСКУВАЊА
11-12266/2 180 РАСПРСКУВАЊА

9 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ГОТОВ ЛЕК ВО ПРОМЕТ И
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

03.07.2017

10 ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември, 2017

