

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Foster®/ Фостер® 100/6 микрограми по распрскување, инхалациски раствор под притисок.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја распрскана доза/фиксна доза од спреј контејнерот содржи:
100 микрограми беклометазон дипропионат и 6 микрограми формотерол фумарат дихидрат, што одговара на испорачаната доза (од распрскувачот) од 84.6 микрограми на беклометазон дипропионат и 5,0 микрограми формотерол фумарат дихидрат.

За комплетната листа на ексципиенси види во заглавие 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКИ ОБЛИК

Инхалациски раствор под притисок.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Астма

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.

ХОББ

Симптоматски третман кај пациенти со тежок ХОББ (FEV₁ <50% нормално предвиден) кој има и историја на повторливи екзацербации кои имаат значителни симптоми независно од регуларната терапија со долготраечки бронходилататори.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

ФОСТЕР® е наменет за инхалација.

Дозирање

Астма

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, што 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 посебни 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.

Постојат два третман пристапи:

А. Терапија на одржување: Фостер се зема како регуларна терапија за одржување со посебен колку што е потребно бронходилататор со брзо делување.

Б. Терапија на одржување и спасоносна: Фостер се зема како регуларна терапија на одржување и колку што е потребно за одговор на симптомите на астмата.

А. Терапија на одржување

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

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

Едно до две вдишувања два пати дневно.

Максималната доза е 4 вдишувања.

Б. Терапија на одржување и спасоносна терапија

Пациентите ги земаат своите дневни дози за одржување на Фостер и дополнително земаат Фостер колку што е потребно за одговор на симптомите на астмата. Пациентите треба да се советуваат секогаш да имаат со себе Фостер достапен за спасоносна употреба.

Терапија на одржување и спас, кај Фостер треба да се земе во предвид кај пациенти со:

- не целосно контролирана астма и при потреба на лекови за олеснување
- егзацербација на астма во минатото кај која е потребна медицинска интервенција

Внимателно следење на дозно-зависни несакани ефекти е потребно кај пациенти кои често земаат високи дози на Фостер инхалации по потреба.

Препорачани дози за возрасни од 18 години и погоре:

Препорачаната доза за одржување е 1 инхалација два пати на ден (една инхалација наутро и една инхалација навечер).

Пациентите треба да земаат 1 дополнителна инхалација по потреба, во зависност од симптомите на болеста. Ако симптомите постојат по неколку минути, дополнителни инхалација треба да се земат.

Максималната дневна доза е 8 инхалации.

Пациентите кои имаат потреба од честа употреба на спасоносни инхалации на ден, им се препорачува да побараат лекарска помош. Нивната астма треба да се преиспита и нивната терапија на одржување треба да се разгледа.



Препорачани дози кај деца и адолесценти помлади од 18 години:

Безбедноста и ефикасноста на Фостер кај деца и адолесценти помлади од 18 години сеуште не е воспоставена. Нема достапни податоци за примената на ФОСТЕР® кај деца помлади од 12 години. За адолесценти на возраст од 12 до 17 години достапни се ограничени податоци. Поради тоа ФОСТЕР® не се препорачува за употреба кај деца и адолесценти помлади од 18 години додека не се соберат дополнителни податоци.

Пациентите мораат редовно да ги повторуваат лекарските прегледи, како би се одржувала оптималната доза на ФОСТЕР®. Дозата може да се менува само по препорака на лекар. Се применува најниската доза со која симптомите може квалитетно да се контролираат. Кога ќе се успее контролата над симптомите да се одржи со најниската препорачана доза, тогаш во следниот чекор може да се испита можноста за контрола само со инхалациски кортикостероиди. На пациентите треба да им се советува секојдневна употреба на ФОСТЕР, дури и кога немаат симптоми.

ХОББ

Препорачана доза за возрасни од 18 години и повеќе
Две инхалации два пати на ден.

Општи информации

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 поглавие 5.2).

Метод на администрација

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.

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

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

За употреба треба да се следат следните чекори:

1. Отстранете го заштитниот капак од додатокот за уста и проверете дали додатокот е чист, т.е. да нема прашина, нечистотии или некое страно тело.
2. Полека и длабоко издишете.
3. Држете ја спреј контејнерот вертикално, така да долниот дел биде свртен кон горе, и со усните опфатете го додатокот. Не гризете го додатокот за уста.
4. Истовремено полека и длабоко вдишувајте преку уста. Непосредно штом ќе почнете да вдишувате, притиснете го кон доле врвот на распрскувачот како би од распрскувачот испуштиле аеросол (еден потисок).
5. Задржете го здивот колку подолго можете и на крајот извадете го распрскувачот од устата и полека издишете. Не издишувајте воздух во распрскувачот.

Ако морате да земете уште еден здив, држете ја пумпичата во вертикална положба околу пола минута, а потоа повторете ги чекорите бр. 2 до 5.



По употребата, распрскувачот затворете го со заштитниот капак.

Важно: Чекорите од 2 до 5 спроведете ги без брзање.

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.

Пациентите кои немаат доволни јак стисок на рацете ќе им биде полесно ако го држат распрскувачот со обете раце. Во тој случај, показалците 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 прогарагараат) или да ги измијат забите (види заглавие 4.4).

Чистење

Пациентите треба да се советуваат внимално да го прочитаат Упатството за пациентите во кое се наведени упатствата за чистење. За редовно чистење на распрскувачот, пациентот треба да го отстрани капакот од додатокот за на уста и да ја избрише надворешната и внатрешната страна на додатокот со сува крпа. Doddokot не смее да се чисти со вода или со друга течност.

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 беклометазон дипропионат, формотерол фумарат дихидрат или кон некој од експииенсите 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 (забрзана и/или неправилна работа на срцето), идиопатска субвалвуларна стеноза на аортата, хипертрофична опструктивна кардиомиопатија, тешка срцева болест, особено акутен инфаркт на миокардот, исхемиска болест на срцето, конгестивно застајување на срцето, оклузивна болест на крвните садови, особено артериосклероза, 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 тиреотоксикоза, шеќерна болест, 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 лекување 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 лекувањето на астмата или ХОББ може да го загрози животот на 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 здивот 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 или Фостер (за пациенти кои користат Фостер за одржување и спасоносна терапија) или посебен бронходилататор со брзо делување (за пациентите кои користат Фостер како терапија само за одржување).

Пациентите треба да се потсетат дека треба секој ден да земаат ФОСТЕР® онака како што е препишано, дури и кога немаат симптоми. Инхалација на Фостер како "спасоносна" инхалација треба да се зема како одговор на симптомите на астмата, но не се наменети за регуларна профилактичка употреба, на пример, пред вежбање. За таквата употреба, дополнителен бронходилататор со брзо дејство треба да се употреби.

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 доаѓа на редовни прегледи. ФОСТЕР® треба да се применува во најмала делувачка доза (види поглавие 4.2.).

Системски ефекти може да се јават со било кој инхалаторен кортикостероид, особено кога се пропишува 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 пер ос. Можните системски ефекти вклучуваат и 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 инсуфициенции. Особен ризик постои кај деца помлади од 16 години кои земаат/вдишуваат дози на беклометазон дипропионат поголеми од препорачаните. Ситуациите кои потенцијално може да предозвикаат акутна адренална инсуфициенција вклучувајќи 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 stomакот, губење на телесната тежина, замор, главоболка, гадење, повраќање, 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 жлезда 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 жлезда 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 жлезда треба секогаш да се има на ум во итни случаи или во случаи на елективни зафати, кои се пратени со зголемен стрес, треба да се разгледа примената на терапијата со кортикостероиди. Во случаи на опсежни оштетувања на надбубрежната жлезда, пред елективните постапки треба внимателно да се побара совет од специјалист.

Пневмонија кај пациенти со ХОББ

Зголемување на инциденцата на пневмонија, вклучувајќи хоспитализирана пневмонија, беше опсервирана кај пациенти со ХОББ кои примаат инхалаторни кортикостероиди. Има некои докази за зголемен ризик од пневмонија со зголемувањето на дозите на стероиди, но ова не е докажано убедливо во сите студии. Не постои дефинитивен клинички доказ за интра-класните разлики во големината на ризикот од пневмонија меѓу производите со инхалаторни кортикостероиди. Лекарите треба да бидат внимателни за можниот развој на пневмонија кај пациенти со ХОББ како клинички карактеристики на инфекции, кои се преклопуваат со симптомите на ХОББ егзацербациите. Фактори на ризик за пневмонија кај пациенти со ХОББ вклучуваат тековно пушење, постара возраст, низок индекс на телесна маса (БМИ) и тешка ХОББ.

Пациентите треба да се предупредат дека ФОСТЕР® содржи мала количина етанол (околу 7 mg по распрската доза). Но минималната доза содржи занемарлива количина на етанол која не претставува ризик за пациентот.



Пациентите треба да се советуваат да по вдишувањето на пропишаната доза ја измијат устата и грлото со вода (прогаргараат) или ги измијат забите, како би се намалил ризикот од добивање на орофарингијална кандидијаза.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ВИДОВИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Фармакокинетски интеракции

Беклометазон дипропионат многу бргу се метаболизира со помош на естерази без учество на цитохром P450 системот.

Фармакодинамски интеракции

Кај пациенти со астма треба да се избегнува употреба на бета-блокатори (вклучувајќи и капки за очи). Ако мора да се применат бета блокатори, делувањето на формотеролот ќе биде намалено или поништено.

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 трициклически 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 инхибиторите 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 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 лечени 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

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.

Бременост

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 излачува во млекото на мајката.

Иако не е познато дали формотеролот се лачи во млекото на мајката, формотеролот е откриен во млекото на женки 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 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, пневмонија (кај пациенти со ХОББ)	често
	Инфлуенца, орална габична инфекција, кандидијаза на ждрелото и хранопроводот, вулвовагинална кандидијаза, гастроентеритис, синуситис, ринитис,	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
	Нарушено однесување, нарушено спиење, халуцинации	многу ретко
Нарушување на нервниот систем	Главоболка	често
	Тремор, замаглување, дисгусија	помалку често
Нарушување на очите	Глауком, катаракта	многу ретко
Нарушување на увото и лавирингот	отосалфингитис	помалку често
Нарушување на срцето	Палпитации, продолжен електрокардиограм QT коригиран 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	помалку често
	Парадоксален бронхоспазам,	ретко
	Диспнеа, влошување на астмата,	многу ретко
Нарушување на дигестивниот систем	Пролив, сува уста, диспепсија, дисфагија, чувство на печење на усните, гадење,	помалку често
Нарушување на кожата и поткожното ткиво	Пруритус, осип, хиперхидроза, уртикарија	помалку често
	Ангиедем,	ретко
Нарушување на мускулниот систем и врзивното ткиво	Грчеви во мускулите, мијалгија	помалку често
	Забавен раст кај деца и адолесценти	многу ретки
Нарушување на бубрезите и уринарниот систем	нефритис	ретки



Општи Нарушување и реакции на местото на употреба	Периферен едем	многу ретки
Иследување	Зголемен Ц-реактивен протеин, зголемен број на тромбоцити, снижен број на тромбоцити, зголемени слободни масни киселини, зголемен инсулин во крвта, зголемени кетонски тела во крвта, намалување на крвниот кортизол*	помалку чести
	Зголемен артериски притисок, намален артериски притисок	ретки
	Намалена густина на коските	многу ретко

Еден поврзан со не сериозен случај на пневмонија беше пријавен од страна на еден пациент третиран со Фостер во клучно клиничко испитување кај ХОББ пациенти. Други несакани реакции забележани со Фостер 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.

Несакани дејства кои 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 над бубрежната 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.

Педијатриски пациенти

Нема информации за безбедноста на Фостер кај деца под 12 годишна возраст, а само ограничени информации се достапни кај адолесценти на возраст од 12-17 годишна возраст.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Инхалираните дози на ФОСТЕР® дури до 12 кумулативни вдишувања на распрснати 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 инхалативно 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 еднократна доза.

АСТМА

Клиничка ефикасност за Фостер терапија на одржување

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.

Клиничка ефикасност за Фостер терапија на одржување и спасоносна терапија

Во 48-неделна паралелна групна студија која вклучува 1701 пациент со астма, ефикасноста на администрирање на Фостер за одржување (1 вдишување BID) и спасоносна терапија (до вкупно 8 вдишувања на ден) беше споредена со Фостер кој е администриран како терапија на одржување (1 инхалација BID) плус колку што е потребно салбутамол, кај возрасни пациенти со неконтролирана умерена до тешка астма. Резултатите покажаа дека Фостер користен за одржување и спасоносна терапија значително го продолжува времето до првата тешка егзацербација (*) во споредба со Фостер употребен за одржување плус колку што е потребно салбутамол ($p < 0.001$ за двете ITT и PP популации). Стапката на тешки астма егзацербации кај пациент/година, беше значително намалена, при групата на пациенти кои се на одржување и спасоносна терапија, во споредба со групата на пациенти кои се на салбутамол: 0,1476 наспроти 0,2239 соодветно (статистички значително намалување: $p < 0.001$). Пациентите кои се на одржување со Фостер и спасоносна група постигнуваат клинички значајно подобрување во контрола на астмата. Средниот број на на инхалации/ден од лековите за олеснување и пропорцијата на пациенти кои користат лекови за олеснување е намалено и кај двете групи.

Забелешка *: тешки егзацербации беа дефинирани како влошување на астмата, кои резултираат со хоспитализација или или во собите за третман на итни случаи, или резултирање со потреба за системски стероиди за повеќе од 3 дена.

Во друга клиничка студија, единечна доза на Фостер 100/6 mcg обезбедува брз бронходилататорен ефект и брзо олеснување од симптомите на диспнеа слични на оние на салбутамол 200 mcg/доза кај астматични пациенти кога метахолин се користи за да се предизвикаат бронхокострикции.

ХОББ

Во 48 неделна студија, ефектот на функцијата на белите дробови и на степенот на егзacerbација (дефиниран како продолжено влошување на симптомите кои бараат орален внес на кортикостероиди, посета на итна медицинска помош или хоспитализација) кај пациенти со тешка ХОББ беа истражувани. Средната FEV₁ на почетокот на студијата беше 42-43% од предвидената нормала.

Во две 48 неделни студии, ефектот на функцијата на белите дробови и на степенот на егзacerbација (дефиниран како курсеви на орални стероиди и/или курс орален внес на стероиди и/или антибиотици и/или хоспитализација) кај пациенти со тешка ХОББ (30%; FEV₁% < 50%) .

Една клучна студија покажа значително подобрување во функцијата на белите дробови (пред-доза FEV₁) во споредба со формотерол по 12 недели од третманот (примарна крајна точка), како и во секоја клиника посета за време на целиот период на третман (48 недели). Студијата пријави дека просечниот број на егзацербација по пациент/година (егзацербација стапка, ко-примарна крајна точка) беше значително намален со Фостер во споредба со формотерол третман (прилагодена средна стапка 0,80 во споредба со 1,12 кај групата на формотерол, прилагоден сооднос 0,72, $p < 0.001$) над 48 недели третман период во вкупно 1199 тешки ХОББ пациенти. Покрај тоа, Фостер значително го продолжува времето до првата тешка егзацербација споредено со формотерол. Супериорноста на Фостер наспроти формотерол во однос на стапка на егзацербација и подобрување на функцијата на белите дробови беше потврдено и во подгрупи на пациенти кои земале (околу 50% во секој третман) или не титропиум бромид како дополнителен лек



Втората клучна студија, која беше тројна, рандомизирана, паралелно група студија на 718 пациенти, ја потврди супериорноста на Фостер наспроти формотерол во однос на промени во пред-доза FEV₁ на крајот од третманот (48 недели) и покажа не-инфериорност на Фостер во споредба со будесонид/формотерол фиксна доза комбинација на истите параметри.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИЧКИ ОСОБИНИ

Системската изложеност на активните материи беклометазон дипропионат и формотерол во фиксна комбинација во ФОСТЕР® е споредувана 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), AUC на главниот активен метаболит на беклометазон дипропионат (беклометазон-17-монопропионат) и неговата максимална концентрација во плазма, соодветно, 35% или 19% е помала кога беклометазон дипропионат бил применет во фиксна комбинација, отколку кога бил применет од препарати во облик на честици кои не се изразито ситни. Наспроти тоа, степенот на апсорпција 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.

Употребата на AeroChamber Plus® комора за олеснето дишење за зголемување на белодробната испорака на beclometazon dipropionat и активниот метаболит beclometazon-17-dipropionat и formoterol преку 41% и 45% соодветно, во споредба со употреба на стандарден распрскувач во студија извршена на здрави испитаници. Вкупната системска изложеност беше непроменета formoterol, намалена за 10% за beclometazon-17-dipropionat и зголемена за непроменет beclometazon dipropionat.

Студија за депозиција на белите дробови спроведена кај стабилни ХОББ пациенти, здрави доброволци и астматични пациенти, покажува дека во просек 33% од номиналната доза е депониран во белите дробови на ХОББ пациенти во споредба со 34% кај здрави субјекти и 31% кај астматични пациенти. Бекломатазон дипропионат, Бекломатазон 17-монипропионат и формотерол плазма профили се споредливи низ три групи за време на 24 часа по инхалација.

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 појакно површинско против-воспалително делување отколку предлекот беклометазон дипропионат.

Апсорпција, дистрибуција и биотрансформација

Вдишен беклометазон дипропионатот брзо се апсорбира од белите дробови, пред апсорпцијата 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 апсорпција од белите дробови (36%) и апсорпција 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

Излачувањето преку столицата е патот на елиминација на беклометазон дипропионат, воглавно во облик на поларен метаболит. Излачувањето 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 пополярни 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 пронајдено во урината, не се очекува зголемена системска изложеност на тие материи кај пациенти со бубрежни оштетувања.

Формотерол

Апсорпција и дистрибуција

Формотеролот по инхалација се апсорбира и преку белите дробови и преку дигестивниот тракт. Дел од вдишената доза која се проголтава по примената на распрснатата фиксна доза (МДИ) 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. Апсорпцијата 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. Изoenзимите 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 излачување 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 излачено 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 излачен 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.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА ЗА УПОТРЕБА

Токсичноста забележана при испитувањето на бекломеразон дипропионат и формотеролот применети кај животни во комбинација или засебно се состоела 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 намалената 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-симпатомиметик. 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 поединечна активна материја собрани од испитувања на животни не покажуваат 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).

Спреј контејнерот содржи раствор под притисок и не смее да се изложува на температура повисока од 50°C. Контејнерот не смее да се продупчи.

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
- 2 спреј контејнера под притисок кои овозможуваат 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.

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

15-3716/08 од 26.02.2009

15-3717/08 од 26.02.2009

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

26.02.2009/23.12.2014

10 ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември, 2016

