

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Foster[®], 100 mikrograma/doza + 6 mikrograma/doza, rastvor za inhalaciju pod pritiskom

INN: beklometazon, formoterol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LEKA

Jedna odmerena doza (potisak preko ventila) sadrži 100 mikrograma beklometazondipropionata i 6 mikrograma formoterol-fumarat, dihidrata.

To odgovara oslobođenoj dozi (preko nastavka za usta) od 84,6 mikrograma beklometazondipropionata i 5,0 mikrograma formoterol-fumarat, dihidrata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Lek sadrži 7 mg etanola po potisku, što je ekvivalentno 0,20 mg/kg pri doziranju od dva udaha po dozi.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti u odeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za inhalaciju pod pritiskom.

Bezbojan do žućkast rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Astma

Lek Foster je indikovano u redovnom lečenju astme kada je opravdana primena kombinovanog leka (koji sadrži kortikosteroid za inhalacionu primenu i dugodelujući beta-2 agonist):

- kod pacijenata kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola bolesti upotrebom kortikosteroida za inhalacionu primenu i brzodelujućeg beta-2 agoniste primenjenog po potrebi

ili

- kod pacijenata kod kojih je već postignuta zadovoljavajuća kontrola bolesti upotrebom i kortikosteroida za inhalacionu primenu i dugodelujućeg beta-2 agoniste.

HOBP

Simptomatsko lečenje pacijenata sa teškom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP) (FEV1<50% od normalnog predviđenog) i ponovljenim egzacerbacijama u anamnezi, koji imaju ozbiljne simptome i pored redovne terapije dugodelujućim bronhodilatatorima.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Foster je namenjen za inhalacionu upotrebu.

Doziranje

Astma

Lek Foster nije namenjen za početno lečenje astme. Doziranje komponenti je individualno i treba ga prilagoditi težini bolesti. To se mora uzeti u obzir, ne samo kad se započinje lečenje kombinovanim proizvodima, nego i kad se prilagođava doza. Ako je pojedinom pacijentu potrebna kombinacija doza različitih od onih raspoloživih u gotovom kombinovanom sastavu ove pumpice, moraju se propisati odgovarajuće doze beta-2 agonista i/ili kortikosteroida u obliku inhalatora.

Beklometazondipropionat se u leku Foster distribuira u obliku veoma sitnih čestica, što rezultira jačim učinkom od onog koji se postiže preparatima beklometazondipropionata koji se distribuira u česticama koje nisu tako sitne (100 mikrograma beklometazondipropionata u obliku veoma sitnih čestica u leku Foster odgovara 250 mikrograma beklometazondipropionata iz preparata sa česticama koje nisu tako sitne). Iz tog razloga, ukupna dnevna doza beklometazondipropionata iz leka Foster treba da bude manja od ukupne dnevne doze beklometazondipropionata koji nije u obliku veoma sitnih čestica.

To se mora uzeti u obzir kada se pacijentu umesto terapije beklometazondipropionatom sa česticama koje nisu tako sitne počne davati lek Foster; doza beklometazondipropionata iz leka Foster treba biti manja i mora se prilagoditi individualnim potrebama pacijenta.

Postoje dva terapijska pristupa:

A Terapija za održavanje kontrole bolesti: lek Foster se redovno uzima kao lek za održavanje kontrole bolesti, a kao sredstvo za brzo olakšavanje tegoba, po potrebi, koristi se neki drugi brzodelujući bronhodilatator.

B. Terapija za održavanje kontrole bolesti i brzo olakšavanje tegoba: Lek Foster se redovno uzima kao lek za održavanje kontrole bolesti, i kao sredstvo za brzo olakšavanje tegoba, po potrebi.

A Terapija za održavanje kontrole bolesti:

Pacijente treba savetovati da uvek imaju pri sebi drugi brzodelujući bronhodilatator za hitno olakšavanje simptoma.

Preporučene doze za odrasle pacijente uzrasta od 18 godina i starije:

Jedan do dva udaha dva puta dnevno.

Maksimalna dnevna doza iznosi 4 udaha.

B. Terapija za održavanje kontrole bolesti i brzo olakšavanje tegoba po potrebi

Pacijenti uzimaju redovnu dnevnu dozu leka Foster za održavanje kontrole bolesti, a pored toga ovaj lek uzimaju dodatno po potrebi, kada to zahtevaju njihove tegobe. Pacijente treba savetovati da uvek pri sebi imaju lek Foster da bi ga upotreбили u slučaju pogoršanja disanja.

Lek Foster za održavanje kontrole bolesti i olakšavanje simptoma treba posebno razmotriti kod pacijenata sa:

- nezadovoljavajuće kontrolisanom astmom koji često osećaju potrebu za lekom za olakšavanje disanja;
- podacima o egzacerbacijama astme koje su zahtevale intervenciju lekara.

Neophodno je budno praćenje dozno-zavisnih neželjenih dejstava kod pacijenata koji često uzimaju veliki broj inhalacija leka Foster po potrebi.

Preporučene doze za odrasle pacijente uzrasta 18 godina i starije:

Preporučena doza održavanja je 1 inhalacija dva puta dnevno (po jedna inhalacija ujutru i jedna inhalacija uveče).

Pacijenti mogu da uzmu jednu dodatnu dozu po potrebi u slučaju pojave tegoba.

Ako se tegobe produže, posle nekoliko minuta treba uzeti još jednu dodatnu inhalaciju.

Maksimalna dnevna doza je 8 udaha.

Pacijente koji svakog dana moraju često uzimati inhalacije zbog hitnog olakšavanja simptoma potrebno je izričito savetovati da potraže medicinski savet. Potrebno je napraviti ponovnu procenu astme i ponovo razmotriti terapiju održavanja.

Preporučene doze za decu i adolescente uzrasta mlađeg od 18 godina:

Bezbednost i efikasnost primene leka Foster kod dece i adolescenata uzrasta mlađeg od 18 godina još uvek nisu utvrđene. Dostupni podaci o primeni leka Foster kod dece uzrasta između 5 i 11 godina i adolescenata uzrasta između 12 i 17 godina opisani su u odeljcima 4.8., 5.1. i 5.2., međutim ne može se dati preporuku o doziranju.

Pacijenti se moraju redovno javljati na lekarski pregled, tako da se zadrži optimalna doza leka Foster, koja se može menjati samo po savetu lekara. Doza se mora prilagoditi na najnižu dozu pri kojoj se ostvaruje efektivna kontrola simptoma. Kad se kontrola simptoma uspe održati uz najnižu preporučenu dozu, onda sledeći korak može uključiti test sa samo kortikosteroidima za inhalacionu primenu.

Pacijentima treba savetovati da uzimaju lek Foster svakodnevno, čak i kad nemaju simptome.

HOBP

Preporučene doze za odrasle pacijente uzrasta od 18 godina i starije:

Dva udaha dva puta dnevno.

Posebne grupe pacijenata:

Nema potrebe prilagođivati doze kod starijih pacijenata. Nema dostupnih podataka za primenu leka Foster kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega (videti odeljak 5.2).

Način primene

Da bi se osigurala ispravna primena leka, lekar ili drugi zdravstveni radnik mora da pacijentu pokaže kako da koristi pumpicu. Pravilno korišćenje pumpice je od suštinskog značaja da bi lečenje bilo uspešno. Pacijente treba savetovati da pročitaju Uputstvo za lek i pažljivo prate uputstva za upotrebu, data u ovom uputstvu. Pumpica je sa zadnje strane raspršivača opremljena indikatorom koji pokazuje koliko je doza leka preostalo. Svaki put kada pacijent pritisne kontejner, indikator rotira za malu vrednost i broj preostalih inhalacija se prikazuje u intervalima od 20. Pacijente treba savetovati da paze da ne ispuste pumpicu, jer to može dovesti do toga da indikator doze počne da odbrojava.

Testiranje uređaja

Pre prve upotrebe pumpice ili ako se pumpica nije koristila 14 dana ili više, jednu dozu treba osloboditi u vazduh da bi se proverilo da pumpica besprekorno radi.

Nakon prvog testiranja uređaja, indikator doza treba da pokazuje 180.

Kad god je to moguće, pacijenti treba da stoje ili uspravno sede prilikom udisanja leka.

Upotreba inhalera:

1. Pacijent treba da ukloni zaštitni poklopac sa nastavka za usta i proveriti da li je nastavak za usta čist i bez prašine i prljavštine ili drugih stranih tela.
2. Pacijent treba da polako i što je moguće dublje izdahne.
3. Pacijent treba da drži pumpicu vertikalno tako da je kontejner okrenut prema gore i da uhvati usnama nastavak za usta, pri čemu ne sme da grize nastavak za usta.
4. Pacijent treba da istovremeno polako i duboko udahne na usta. Nakon što počne tako da udiše, pacijent treba da pritisne gornji deo raspršivača kako bi oslobodio sadržaj jednog potiska iz nastavka.
5. Pacijent treba da zadrži dah što je duže moguće, na kraju izvadi nastavak iz usta i polako izdahne. Pacijent ne sme da izdiše u inhalator.

Ako se mora udahnuti još jedna doza, pacijent treba da zadrži pumpicu u vertikalnom položaju približno pola minuta, a zatim ponovi korake 2. do 5.

VAŽNO: korake 2. do 5. sprovesti bez žurbe.

Nakon upotrebe, pacijent treba da zatvori pumpicu zaštitnim poklopcem i proveriti indikator doza.

Pacijente treba posavetovati da obezbede novu pumpicu kada indikator doza pokaže vrednost 20.

Kada indikator pokaže 0 treba prestati sa upotrebom pumpice, jer bilo koja inhalacija koja je ostala u uređaju može biti nedovoljna za isporučivanje pune doze.

Ako tokom udisanja raspršen rastvor u obliku maglice izađe između nastavka za usta i usana, postupak se mora ponoviti počevši od koraka broj 2.

Pacijentima koji nemaju jak stisak ruke može biti lakše da drže pumpicu sa obe ruke, tako da gornji deo drže sa oba kažiprsta, a donji deo sa oba palca.

Pacijenti nakon inhalacije treba da isperu usta vodom ili operu zube (videti odeljak 4.4).

Čišćenje

Pacijentima treba savetovati da pažljivo pročitaju Uputstvo za lek u kome su navedena uputstva za čišćenje. Za redovno čišćenje pumpice, pacijent treba ukloniti poklopac sa nastavka za usta i da obriše spoljašnju i unutrašnju stranu nastavka suvom krpom. Kontejner se ne sme vaditi iz raspršivača. Nastavak se ne sme čistiti vodom ili nekom drugom tečnošću.

Pacijenti kojima je teško da usklade raspršivanje aerosola sa udahom mogu koristiti AeroChamber Plus komoricu za olakšano udisanje. Lekar, farmaceut ili medicinska sestra moraju ih podučiti kako da ispravno koriste i održavaju pumpicu i komoricu za olakšano udisanje i treba proveriti pacijentovu tehniku korišćenja pumpice, kako bi se osiguralo optimalno dopremanje udahnutog leka u pluća. To se može postići tako da pacijenti polako i duboko udišu kroz AeroChamber Plus komoricu za olakšano udisanje bez ikakvog vremenskog razmaka između raspršivanja i udisanja.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na beklometazondipropionat, formoterol-fumarat, dihidrat ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Foster se treba upotrebljavati samo uz oprez (koji uključuje praćenje pacijenta) kod pacijenata sa srčanom aritmijom, posebno sa trećim stadijumom atrioventrikularnog bloka i tahikardnom aritmijom (ubrzan i/ili nepravilan rad srca), idiopatskom subvalvularnom stenozom aorte, hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom, teškom srčanom bolešću, posebno akutnim infarktom miokarda, ishemijskom srčanom bolešću, kongestivnom srčanom insuficijencijom, okluzivnom vaskularnom bolešću, posebno arteriosklerozom, arterijskom hipertenzijom i aneurizmom.

Potreban je oprez pri lečenju pacijenata sa produženim QTc intervalom, bilo kongenitalnim ili prouzrokovanim lekovima (QTc >0,44 sekunde). Sam formoterol može izazvati produženje QTc intervala.

Oprez je takođe potreban kada se lek Foster primenjuje kod pacijenata sa tireotoksikozom, dijabetes melitusom, feohromocitom i nelečenom hipokalemijom.

Potencijalno teška hipokalemija može nastati zbog terapije beta-2 agonistima. Poseban oprez preporučuje se u slučaju teške astme, jer to dejstvo može biti pojačano hipoksijom. Hipokalemija može biti pojačana i uporednom primenom drugih lekova koji mogu izazvati hipokalemiju, kao što su derivati ksantina, steroidi i diuretici (videti odeljak 4.5). Savetuje se oprez i kod nestabilne astme, u slučajevima kada se koriste i bronhodilatatori za brzo olakšavanje tegoba. U takvim situacijama se preporučuje da se prati koncentracija kalijuma u serumu.

Inhalacija formoterola može dovesti do povećanja koncentracije šećera u krvi, pa se koncentracija glukoze u krvi mora strogo pratiti kod pacijenata sa dijabetesom.

Ako se planira anestezija halogeniranim anestetikima, lek Foster se ne sme primenjivati najmanje 12 sati pre početka anestezije jer postoji rizik za pojavu srčanih aritmija.

Kao i drugi lekovi za inhalaciju koji sadrže kortikosteroide, lek Foster se mora primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa aktivnom ili neaktivnom tuberkulozom pluća, te gljivičnim i virusnim infekcijama disajnih puteva.

Ne preporučuje se nagli prestanak lečenja lekom Foster.

Ako pacijenti smatraju da lečenje nije efikasno, moraju se obratiti lekaru. Povećana upotreba bronhodilatatora za brzo uklanjanje simptoma ukazuje na pogoršanje postojeće bolesti i zahteva ponovnu procenu terapije astme. Iznenadno i progresivno pogoršanje kontrole astme ili HOBP potencijalno je opasno po život i pacijent mora odmah na lekarski pregled da bi se modifikovala terapija. Treba obratiti pažnju na potrebu za povećanjem doze kortikosteroida, bilo kao inhalaciona ili oralna terapija, odnosno za lečenje antibioticima ukoliko se sumnja na infekciju.

Lečenje se ne treba započeti tokom pogoršanja, ili ukoliko pacijent ima značajno ili akutno pogoršanje astme. Tokom lečenja lekom Foster mogu se javiti ozbiljna neželjena dejstva povezana sa astmom, kao i pogoršanja. Pacijente treba savetovati da nastave lečenje, ali da zatraže savet lekara ukoliko su simptomi astme i dalje nekontrolisani ili pogoršani nakon početka lečenja lekom Foster.

Kao i pri drugim inhalacionim terapijama, nakon primene leka Foster može nastupiti paradoksalni bronhospazam sa naglim pogoršanjem zviždanja u grudima i ubrzanim disanjem. Ovakvo stanje se odmah mora lečiti primenom brzodelujućeg inhalacionog bronhodilatatora. Primena leka Foster se mora odmah prekinuti, pacijent se mora pregledati, te po potrebi uvesti drugu terapiju.

Lek Foster se ne treba primenjivati kao prvi lek za terapiju astme.

Za lečenje akutnih napada astme, pacijentima treba savetovati da uz sebe uvek imaju brzodelujući bronhodilatator, bilo lek Foster (kod pacijenata sa astmom koji ovaj lek koriste i za održavanje kontrole bolesti i za brzo olakšavanje tegoba) ili posebni brzodelujući bronhodilatator (kod svih pacijenata koji lek Foster koriste samo za održavanje kontrole bolesti).

Pacijente treba podsetiti da lek Foster uzimaju svaki dan onako kako im je propisano, čak i kad nemaju simptome. Lek Foster je predviđen za olakšavanje disanja u slučaju pojave simptoma, ali nije predviđen za redovnu upotrebu u profilaksi, na primer, pre fizičkog napora. U tu svrhu treba razmotriti potrebu da se primeni neki drugi brzodelujući bronhodilatator.

Kada se postigne kontrola simptoma astme, može se razmotriti postepeno smanjivanje doze leka Foster. Za vreme smanjivanja doze, važni su redovni pregledi pacijenata. Treba primenjivati najmanju efektivnu dozu leka Foster (videti odeljak 4.2).

Svaki inhalacioni kortikosteroid ima sistemska dejstva, pogotovo kad se propisuje u velikim dozama tokom dužeg vremenskog perioda. Pojava takvih dejstava manje je verovatna kad se koriste kortikosteroidi za inhalacionu primenu, nego kad se kortikosteroidi primenjuju *per os*. Moguća sistemska dejstva uključuju *Cushing*-ov sindrom, *Cushing*-oidni izgled, supresiju nadbubrežne žlezde, smanjenje mineralne gustine kostiju, zastoj u rastu kod dece i adolescenata, kataraktu i glaukom, i ređe, niz dejstava, psiholoških i poremećaja ponašanja, uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaj spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (pretežno kod dece).

Iz tih razloga je **važno da pacijenti redovno dolaze na lekarski pregled i da uzimaju najmanju dozu kortikosteroida za inhalacionu primenu kojom se može održati efektivna kontrola astme.**

Farmakokinetički podaci ispitivanja pojedinačne doze (videti odeljak 5.2) pokazuju da upotreba leka Foster sa Aerochamber Plus komoricom za olakšano udisanje u poređenju sa standardnom pumpicom ne povećava ukupnu sistemska izloženost formoterolfumarat dihidratu i smanjuje sistemska izloženost beklometazon-17-monopropionatu, dok istovremeno neizmenjeni beklometazondipropionat povećano dospeva iz pluća u

sistemijski krvotok. Međutim, kako se ukupna sistemski izloženost beklometazondipropionatu i njegovom aktivnom metabolitu ne menja, ne postoji povećani rizik od sistemskih dejstava kad se lek Foster koristi sa navedenom komoricom za olakšano udisanje.

Produženo lečenje pacijenata velikim dozama kortikosteroida za inhalacionu primenu može dovesti do supresije nadbubrežne žlezde i akutne adrenalne krize. Poseban rizik postoji kod dece uzrasta mlađeg od 16 godina koja uzimaju/inhaliraju doze beklometazondipropionata veće od preporučenih. Situacije koje bi potencijalno mogle da izazovu akutnu adrenalnu krizu uključuju traumu, operaciju, teške infekcije ili bilo kakvo naglo smanjenje doze. Simptomi koji se javljaju tipično su neodređeni i mogu uključivati anoreksiju, bol u trbuhu, gubitak telesne mase, zamor, glavobolju, mučninu, povraćanje, hipotenziju, smanjen stepen svesti, hipoglikemiju i epileptične napade. Tokom perioda stresa ili u slučaju elektivnog hirušskog zahvata treba razmotriti mogućnost dodatne sistemski terapije kortikosteroidima.

Potreban je oprez kad se pacijenti prebacuju na terapiju lekom Foster, posebno ako postoji neki razlog zbog kojeg se sumnja na oštećenje funkcije nadbubrežne žlezde zbog prethodne sistemski terapije kortikosteroidima.

Pacijenti kod kojih se terapija oralnim kortikosteroidima zamenjuje lečenjem kortikosteroidima za inhalacionu primenu i dalje mogu prilično dugo imati rizik od oštećenja funkcije nadbubrežne žlezde. Pacijenti koji su morali da prime velike doze kortikosteroida zbog hitnog slučaja ili oni koji su duže vreme uzimali terapiju inhalacionim kortikosteroidima u velikim dozama, takođe mogu biti pod rizikom. Ovu mogućnost oštećenja funkcije nadbubrežne žlezde uvek treba imati na umu u hitnim slučajevima, kao i elektivnim situacijama koje može uzrokovati stres, pa se mora razmisliti o primerenom lečenju kortikosteroidima. Pre elektivnog postupka potrebno je zatražiti savet stručnjaka zbog raspona oštećenja funkcije kore nadbubrežne žlezde.

Pneumonija kod pacijenata sa HOBP-om

Kod pacijenata sa HOBP-om koji su primali kortikosteroide za inhalacionu primenu primećeno je povećanje učestalosti pneumonije, uključujući pneumoniju koja je zahtevala bolničko lečenje. Postoje neki dokazi povećanog rizika od pneumonije sa povećanjem doze steroida, ali to se nije jasno dokazalo u svim ispitivanjima.

Ne postoje jasni klinički dokazi o razlikama u veličini rizika od pneumonije između pojedinih kortikosteroida za inhalacionu primenu iz ove grupe lekova.

Lekari moraju pažljivo pratiti mogući razvoj pneumonije kod pacijenata sa HOBP-om budući da se kliničke manifestacije tih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacije HOBP-a.

Faktori rizika za pneumoniju kod pacijenata sa HOBP-om uključuju aktivne pušače, starije životno doba, niski indeks telesne mase (engl. *body mass index*, BMI) i teški oblik HOBP -a.

Pacijentima se savetuje ispiranje usta i grla vodom ili pranje zuba nakon udisanja propisane doze kako bi smanjili rizik od nastanka orofaringealne kandidijaze.

Lek Foster sadrži manje količine etanola (alkohola), 7 mg po dozi, što je ekvivalentno 0,20 mg/kg pri preporučenom doziranju od dva udaha po dozi. Ova doza sadrži zanemarljivu količinu etanola koja ne predstavlja rizik za pacijenta.

Poremećaji vida

Pri sistemskoj i lokalnoj upotrebi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako pacijent prijavi simptome kao što je zamućen vid ili druge poremećaje vida, treba uzeti u obzir za upućivanje pacijenta kod oftalmologa radi procene mogućih uzroka, koji mogu uključiti kataraktu, glaukom ili retke bolesti kao što je centralna serotska horioretinopatija (CSCR) koji su bili prijavljeni nakon sistemski i lokalne upotrebe kortikosteroida.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Beklometazondipropionat (BDP) se veoma brzo razgrađuju pomoću enzima esteraze.

Beklometazon je manje zavisen od metabolizma CYP3A nego neki drugi kortikosteroidi, i uopšte interakcije su malo verovatne; ipak mogućnost sistemskih efekata prilikom istovremene upotrebe jakih CYP3A inhibitora (npr., ritonavir, kobicistat) ne može se isključiti, pa se samim tim savetuje oprez i prikladno praćenje pri upotrebi takvih agenata.

Farmakodinamske interakcije

Beta blokatore (uključujući i kapi za oči) treba izbegavati kod astmatičnih pacijenata. Ako se zbog nezaobilaznih razloga moraju primeniti beta blokatori, efekat formoterola će se smanjiti ili nestati.

S druge strane, istovremena upotreba drugih beta adrenergičkih lekova može imati potencijalno aditivni efekat, pa je zato potreban oprez kad se teofilin ili drugi beta adrenergički lekovi propisuju istovremeno sa formoterolom.

Istovremeno lečenje hinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, fenotiazinima, antihistaminicima, inhibitorima monoamino-oksidge (MAO) i tricikličkim antidepresivima može produžiti QTc interval i povećati rizik od nastanka ventrikularnih aritmija.

Uz to, levodopa, L-tiroksin, oksitocin i alkohol mogu oštetiti srčanu toleranciju prema beta-2 simpatomimeticima.

Istovremeno lečenje inhibitorima monoamino-oksidge, uključujući sredstva sa sličnim svojstvima kao što su furazolidon i prokarbazin, mogu precipitirati hipertenzivne reakcije. Kod pacijenata koji istovremeno primaju anesteziju s halogenovanim ugljovodonicima postoji povećan rizik od aritmija. Istovremeno lečenje derivatima ksantina, steroidima ili diureticima može povećati mogućnost razvoja hipokalemije izazvane delovanjem beta-2 agonista (videti odeljak 4.4). Hipokalijemija može povećati dispoziciju prema aritmijama kod pacijenata koji se leče glikozidima digitalisa. Foster sadrži malu količinu etanola. Teoretski, postoji mogućnost za interakciju kod posebno osetljivih pacijenata koji uzimaju disulfiram ili metronidazol.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nema iskustava niti dokaza o bezbednosti primene potisnog gasa HFA-134a kod trudnica ili doilja. Međutim, ispitivanja uticaja HFA-134a na reproduktivne funkcije i embriofetalni razvoj kod životinja nisu pokazala nikakva klinički relevantna neželjena dejstva.

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka za upotrebu leka Foster kod trudnica. Studije na životinjama u kojima se koristila kombinacija beklometazondipropionata i formoterola pokazala su da postoji toksično delovanje na reprodukciju nakon sistemske izloženosti velikim dozama (videti odeljak 5.3). Zbog tokolitičkog delovanja beta-2 simpatomimetika, potreban je poseban oprez u periodu neposredno pre porođaja. Formoterol ne treba preporučivati za upotrebu tokom trudnoće, posebno pri kraju trudnoće ili tokom porođaja, osim ako ne postoji nikakva druga (bezbednija) terapija.

Lek Foster treba koristiti tokom trudnoće samo kad očekivana korist nadmašuje potencijalne rizike.

Dojenje

Nema dostupnih kliničkih podataka za delovanje leka Foster kod dojilja.

Iako nema podataka iz ispitivanja na životinjama, logično je pretpostaviti da se beklometazondipropionat, kao i ostali kortikosteroidi, izlučuje u mleku. Nije poznato da li se formoterol izlučuje u majčino mleko, ali je pronađen u mleku životinja koje su dojile.

Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija lekom Foster mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom Foster za ženu.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Foster nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

S obzirom na to da lek Foster sadrži beklometazondipropionat i formoterol-fumarat, dihidrat, mogu se očekivati određeni tip i težina neželjenih dejstava povezanih sa tim supstancama. Nakon istovremene primene te dve supstance ne nastaju dodatna neželjena dejstva.

Ovde se navode neželjena dejstva koja se povezuju sa primenom beklometazondipropionata i formoterola u određenoj kombinaciji (lek Foster), kao i kad se primenjuju posebno, klasifikovana prema klasi sistema organa i učestalosti.

Neželjena dejstva se po učestalosti definišu kao:

veoma često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

veoma retko ($\leq 1/10000$)

Učestalost za česte i povremene neželjene reakcije izvedena je iz kliničkih ispitivanja sa pacijentima obolelim od astme i HOBP.

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije	Učestalost
Infekcije i infestacije	Faringitis, oralna kandidijaza, pneumonija* (kod HOBP pacijenata)	često
	influenca, gljivične infekcije usne duplje, orofaringealna kandidijaza, kandidijaza jednjaka, vulvovaginalna kandidijaza, gastroenteritis, sinuzitis, rinitis	povremeno
Poremećaji krvi i limfnog sistema	granulocitopenija	povremena
	trombocitopenija	veoma retko
Poremećaji imunskog sistema	alergijski dermatitis	povremeno
	reakcije preosetljivosti, uključujući eritem, edem usana, lica, oči i ždrela	veoma retko
Endokrini poremećaji	supresija nadbubrežne žlezde	veoma retko
Poremećaji metabolizma i ishrane	hipokalemija, hiperglikemija	povremeno
Psihijatrijski poremećaji	nemir	povremeno
	psihomotorna hiperaktivnost, poremećaji spavanja, anksioznost, depresija, agresivnost, poremećaji ponašanja (pretežno kod dece)	nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	često
	tremor, vrtoglavica	povremeno
Poremećaji oka	glaukom, katarakta	veoma retko
	zamućen vid (videti odeljak 4.4)	nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	otosalpingitis	povremeno
Kardiološki poremećaji	palpitacije, elektrokardiogram QT korigovani interval produžen, promene u EKG-u, tahikardija, tahiaritmija, atrijska fibrilacija*	povremeno

	ventrikularne ekstrasistole, angina pectoris	retko
Vaskularni poremećaji	hiperemija, crvenilo lica	povremeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	disfonija	često
	kašalj, produktivni kašalj, nadražnost grla, astmatska kriza	povremeno
	paradoksalni bronhospazam	retko
	dispnea, pogoršanje astme	veoma retko
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja, suva usta, dispepsija, disfagija, osećaj pečenja usana, mučnina, disgeuzija	povremeno
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus, osip, hiperhidroza, urtikarija	povremeno
	angioedem	retko
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	grčevi u mišićima, mialgija	povremeno
	supresija rasta kod dece i adolescenata	veoma retko
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	nefritis	retko
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	periferni edem	veoma retko
Ispitivanja	Povećana vrednost C-reaktivnog proteina, povećan broj trombocita, povećanje slobodnih masnih kiselina, povećane vrednosti insulin u krvi, povećane vrednosti ketonskih tela u krvi, smanjenje vrednosti kortizola u krvi*	povremeno
	povišen arterijski pritisak, snižen arterijski pritisak	retko
	smanjena gustina kosti	veoma retko

*Jedan povezan slučaj pneumonije koja nije bila ozbiljna je prijavljen od strane jednog pacijenta lečenog lekom Foster u ključnom kliničkom ispitivanju sa HOBP pacijenatima. Ostale uočene neželjene reakcije leka Foster u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa HOBP bila su: smanjenje vrednosti kortizola u krvi i atrijska fibrilacija.

Kao i kod primene drugih lekova za inhalacionu upotrebu, može nastupiti paradoksalni bronhospazam (videti odeljak 4.4).

Među primećenim neželjenim reakcijama, one koje se tipično povezuju sa formoterolom su: hipokalemija, glavobolja, tremor, palpitacije, kašalj, grčevi u mišićima i produženje QTc intervala.

Neželjene reakcije koje se tipično povezuju sa primenom beklometazondipropionata su: gljivične infekcije usne duplje, oralna kandidijaza, disfonija i iritacija grla.

Disfonija i kandidijaza mogu se ublažiti grgljanjem i ispiranjem usta vodom ili pranjem zuba nakon primene leka. Simptomatska kandidijaza može se lečiti antimikoticima za lokalnu primenu, s tim da se terapija lekom Foster nastavlja.

Među sistemski dejstva kortikosteroida za inhalacionu primenu (npr. beklometazondipropionata) koja mogu nastati naročito u onim slučajevima kada se kortikosteroidi primenjuju u velikim dozama duže vreme,

ubrajaju se supresija nadbubrežne žlezde, smanjenje mineralne gustine kosti, zastoj u rastu dece i adolescenata, katarakta i glaukom (videti takođe odeljak 4.4).

Takođe mogu nastati reakcije preosetljivosti, koje uključuju osip, urtikariju, pruritus, eritem i edem očiju, lica, usana i grla.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju u trajanju od 12 nedelja u koje su bili uključeni adolescenti sa astmom, bezbedonosni profil leka Foster se nije razlikovao od onog u monoterapiji beklometazondipropionatom.

Pedijatrijska eksperimentalna formulacija leka Foster koja sadrži 50/6 mikrograma belometazondipropionata i formoterolfumarata po dozi, je primenjena kod dece sa astmom uzrasta od 5 do 11 godina tokom 12 nedelja terapije, i pokazala je sličan bezbedonosni profil kao i pojedinačne odobrene formulacije formoterola i belometazondipropionata koje su prisutne na tržištu.

Međutim, ista ta pedijatrijska formulacija leka Foster 50/6 mikrograma, primenjena kod dece sa astmom uzrasta od 5 do 11 godina tokom 2 nedelje nije pokazala neinferiornost u smislu brzine rasta potkolenice u odnosu na slobodne kombinacije pojedinačnih formulacija formoterola i beklometazondipropionata koje su prisutne na tržištu.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ispitivala su se dejstva doze leka Foster do 12 kumulativnih udaha (ukupna doza beklometazondipropionata 1200 mikrograma, a formoterola 72 mikrograma) kod pacijenata sa astmom. Kumulativne doze nisu imale izmenjene uticaje na vitalne znakove, niti su primećena ozbiljna ili teška neželjena dejstva.

Prevelike doze formoterola mogu dovesti do dejstva tipičnih za beta-2 adrenergičke agoniste, a to su: mučnina, povraćanje, glavobolja, tremor, pospanost, palpitacije, tahikardija, ventrikularne aritmije, produženje QTc intervala, metabolička acidoza, hipokalemija i hiperglikemija.

U slučaju predoziranja formoterolom, inidikovano je suportivno i simptomatsko lečenje. Teži slučajevi moraju se hospitalizovati. Može se uzeti u obzir mogućnost davanja kardioselektivnih beta-adrenergičnih blokatora, ali samo uz krajnji oprez jer upotreba beta adrenergičkog blokatora može izazvati bronhospazam. Mora se kontrolisati koncentracija kalijuma u serumu.

Akutna inhalacija beklometazondipropionata u dozi većoj od preporučene može dovesti do privremene supresije funkcije nadbubrežne žlezde. Nije potrebna hitna intervencija, jer su merenja kortizola u plazmi pokazala da se funkcija nadbubrežne žlezde oporavlja u roku od nekoliko dana. Kod tih pacijenata lečenje treba nastaviti onom dozom leka koja je dovoljna da bi se astma držala pod kontrolom.

Hronično predoziranje inhalacijom beklometazondipropionata povećava rizik od supresije funkcije nadbubrežne žlezde (videti odeljak 4.4.). U tom slučaju, možda bi bilo potrebno praćenje koncentracije hormona nadbubrežne žlezde. Lečenje treba nastaviti onom dozom leka koja je dovoljna da bi se astma držala pod kontrolom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se primenjuju u opstruktivnim bolestima disajnih puteva; adrenergici u kombinaciji sa kortikosteroidima ili drugim lekovima, isključujući antiholinergike

ATC šifra: R03AK08

Mehanizmi delovanja i farmakodinamska dejstva

Lek Foster sadrži formoterol i beklometazondipropionat, koji kao i druge kombinacije kortikosteroida za inhalacionu primenu i dugodelujućeg beta-2 agonista, imaju različite načine delovanja i imaju aditivne (sinergističke) efekte u smislu smanjenja pogoršanja astme.

Beklometazondipropionat

Beklometazondipropionat, koji se daje inhalacijom u preporučenoj dozi, ima protivzapaljensko glukokortikoidno delovanje unutar pluća i smanjuje simptome i pogoršanje astme uz manje neželjenih dejstava nego sistemski primenjeni kortikosteroidi.

Formoterol

Formoterol je selektivni beta-2 adrenergički agonist koji izaziva opuštanje glatkih mišića bronha kod pacijenata sa reverzibilnom opstrukcijom disajnih puteva. Bronhodilatatorno dejstvo nastupa brzo, unutar 1-3 minuta nakon inhalacije, a traje 12 sati nakon jednokratne doze.

Astma

Klinička efikasnost leka Foster datog za održavanje kontrole bolesti

U kliničkim ispitivanjima na odraslima, dodavanje formoterola beklometazondipropionatu dovelo je do poboljšanja simptoma astme i funkcije pluća, te smanjilo pogoršanje bolesti.

U jednom ispitivanju koje je trajalo 24 nedelje, dejstvo leka Foster na funkciju pluća bilo je u najmanju ruku jednako onome koji je imala slobodna kombinacija beklometazondipropionata i formoterola, a bolje od dejstva samog beklometazondipropionata.

Klinička efikasnost leka Foster datog za održavanje kontrole bolesti i brzo olakšavanje tegoba

U četrdesetosmonedeljnoj studiji na paralelnim grupama koja je uključila 1701 pacijenta obolelog od astme, poređena je efikasnost leka Foster datog i za održavanje kontrole bolesti (1 udah dva puta dnevno) i za brzo olakšavanje tegoba (do ukupno 8 udaha dnevno) sa efikasnošću leka Foster datog za održavanje kontrole bolesti (1 udah dva puta dnevno) uz salbutamol po potrebi, kod odraslih pacijenata sa nekontrolisanim umerenim do teškim oblikom astme. Rezultati su pokazali da je u slučajevima kada je lek Foster dat i za održavanje kontrole bolesti i za brzo olakšavanje tegoba došlo do znatnog produženja vremenskog perioda do prvog ozbiljnog pogoršanja (*) u poređenju sa slučajevima kada je lek Foster dat za održavanje kontrole bolesti, uz salbutamol po potrebi ($p < 0,001$ za obe populacije: ITT i PP populaciju). Stopa pogoršanja teškog oblika astme po pacijent-godini, znatno je smanjena u grupi gde je lek Foster dat i za održavanje kontrole bolesti i za brzo olakšavanje tegoba, u poređenju sa grupom gde je lek Foster dat za održavanje kontrole bolesti, uz salbutamol po potrebi: 0,1476 prema 0,2239 (statistički značajno smanjenje: $p < 0,001$). Kod pacijenata kojima je lek Foster dat i za održavanje kontrole bolesti i za brzo olakšavanje tegoba, postignuto je klinički značajno poboljšanje kontrole astme. Prosečan broj inhalacija/dan lekovima za brzo olakšavanje tegoba, kao i procenat pacijenata koji su koristili terapiju za brzo olakšavanje tegoba, približno je opao u obe grupe.

Napomena*: ozbiljna pogoršanja su definisana kao pogoršanja astme koja su dovela do hospitalizacije ili potrebe za urgentnim zbrinjavanjem pacijenta, ili potrebe za primenom sistemskih steroida duže od tri dana.

U drugoj kliničkoj studiji, pojedinačna doza leka Foster 6/100 mikrograma, izazvala je brzo dejstvo bronhodilatacije i omogućila brz oporavak od simptoma dispneje, slično kao i salbutamol 200 mikrograma/doza kod astmatičnih pacijenata kod kojih je izazvana bronhokonstrikcija primenom bronhoproprovokacionog testa

mataholinom.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju u trajanju od 12 nedelja u koje su bili uključeni adolescenti sa astmom, lek Foster, 6/100 mikrograma nije bio superioran u odnosu na monoterapiju beklometazondipropionatom, ni u pogledu parametara plućne funkcije (primarna varijabla: promena u odnosu na početnu vrednost jutarnjeg PEF-a pre doze), ni u sekundarnim varijablama efikasnosti i merama kliničkog ishoda.

Bronhodilatatorski efekat pojedinačne doze pedijatrijske eksperimentalne formulacije beklometazondipropionata i formoterol fumarata 50/6 mikrograma po dozi, primenjene sa Aerochamber Plus komoricom za olakšano udisanje astmatičnoj deci uzrasta od 5 do 11 godina, upoređivan je sa slobodnim kombinacijama beklometazondipropionata i formoterolfumarata na tržištu. Neinferiornost leka Foster 50/6 mikrograma u poređenju sa slobodnim kombinacijama je dokazana prosečnom vrednošću parametra FEV₁ procenjenog 12 sati nakon jutarnje primene leka pošto je donja granica poverenja 95% CI prilagođene srednje razlike bila -0,047L, veći od unapred planirane granice neinferiornosti od -0,1 L.

Pedijatrijska formulacija leka Foster od 50/6 mikrograma po dozi koja se daje pomoću AeroChamber Plus komorice za olakšano udisanje deci sa astmom, uzrasta od 5 do 11 godina tokom perioda terapije od 12 nedelja nije pokazala superiornost u odnosu na monoterapiju beklometazondipropionatom i nije pokazala neinferiornost u odnosu na slobodnu kombinaciju beklometazondipropionata i formoterolfumarata u smislu parametra plućne funkcije (primarna varijabla: promjena jutarnje vrednosti FEV₁ pre primene leka).

HOBP

U dve 48- nedeljne studije procenjivan je uticaj na plućnu funkciju i stopa egzacerbacije (definisano kao terapija oralnim kortikosteroidima i/ili antibiotska terapija i/ili hospitalizacija) kod pacijenata sa teškom HOBP (30% < FEV₁ % < 50%).

Jedna pivotalna studija pokazala je značajno poboljšanje funkcije pluća (primarni parametar praćenja u studiji: promena FEV₁ pre uzimanja terapije) u poređenju sa formoterolom nakon 12 nedelja terapije (prilagođena srednja vrednost razlike između leka Foster i formoterola: 69 mL), kao i pri svakoj poseti klinici tokom celog perioda trajanja terapije (48 nedelja). Studija je pokazala da je srednji broj egzacerbacija po pacijentu/godini (stopa egzacerbacija, ko-primarni parametar praćenja) bio statistički značajno smanjen uz lek Foster u poređenju sa terapijom formoterolom (prilagođena srednja stopa 0,80 u poređenju sa 1,12 u grupi lečenoj formoterolom, prilagođeni odnos 0,72, p<0,001) tokom perioda od 48 nedelja trajanja terapije kod ukupno 1199 pacijenata sa teškom HOBP. Uz to, lek Foster je statistički značajno produžio vreme do prve egzacerbacije u poređenju sa formoterolom. Superiornost leka Foster u poređenju sa formoterolom takođe je bila potvrđena u pogledu stope egzacerbacije u podgrupama pacijenata koji su koristili (otprilike 50% u svakoj terapijskoj grupi) ili koji nisu koristili tiotropijum bromid kao istovremenu terapiju.

Druga pivotalna studija, koja je uključila 718 pacijenata randomizovanih u tri paralelne grupe, potvrdila je superiornost leka Foster u poređenju sa terapijom formoterolom u pogledu promene FEV₁ pre doziranja na kraju terapijskog ciklusa (48 nedelja) i pokazala neinferiornost leka Foster u poređenju sa kombinacijom budesonid/formoterol u fiksnoj dozi u okviru istog parametra.

5.2. Farmakokinetički podaci

Sistemska izloženost formoterolu i beklometazondipropionatu (BDP) kao aktivnim supstancama u gotovoj kombinaciji u obliku leka Foster upoređivala se u kliničkom ispitivanju sa svakom od tih supstanci pojedinačno.

U farmakokinetičkom ispitivanju sprovedenom na zdravim ispitanicima lečenim jednostrukom dozom leka Foster u fiksnoj kombinaciji (4 raspršene doze od 6/100 mikrograma) ili jednostrukom dozom beklometazondipropionata sa CFC-om (4 raspršene doze od 250 mikrograma) i formoterol-fumarat, dihidrata HFA (4 raspršene doze od 6 mikrograma), vrednost PIK (površina ispod krive) glavnog aktivnog metabolita

beklometazondipropionata (beklometazon-17-monopropionata) bila je 35% manja, a njegoa maksimalna koncentracija u plazmi 19% manja kad je beklometazondipropionat bio primenjen u fiksnoj kombinaciji, nego kad je bio primenjen iz preparata u obliku čestica koje nisu izrazito sitne. Nasuprot tome, brzina resorpcije bila je veća (0,5 sata u poređenju sa 2 sata) za fiksnu kombinaciju nego za lek samog beklometazondipropionata u obliku čestica koje nisu izrazito sitne.

Maksimalna koncentracija formoterola u plazmi bila je slična nakon primene fiksne ili slobodno pripremljene kombinacije, a sistemska izloženost bila je malo veća nakon primene leka Foster nego slobodno pripremljene kombinacije.

Nije bilo dokaza da između formoterola i BDP dolazi do farmakokinetičkih ili farmakodinamskih interakcija. U ispitivanju koje je sprovedeno na zdravim ispitanicima, upotreba AeroChamber Plus komorice za olakšano udisanje povećala je dopiranje beklometazondipropionata u pluća, aktivnog metabolita beklometazon 17-monopropionata za 41%, a formoterolfumarat dihidrata za 45%, u poređenju sa upotrebom standardne pumpice. Ukupna sistemska izloženost formoterolfumarat dihidratu ostala je neizmenjena, dok se za beklometazon 17-monopropionat smanjila za 10%, a povećala za neizmenjeni beklometazondipropionat.

Ispitivanje deponovanja leka u plućima, sprovedeno kod pacijenata sa stabilnom HOBP, zdravih dobrovoljaca i pacijenata obolelih od astme, pokazalo je da se prosečno 33% nominalne doze odlaže u plućima pacijenata sa HOBP-om u poređenju sa 34% kod zdravih dobrovoljaca i 31% kod pacijenata obolelih od astme. Izloženost beklometazon 17-monopropionatu i formoterolu u plazmi bila je uporediva između tri grupe tokom 24 sata nakon udisanja. Ukupna izloženost beklometazon dipropionatu bila je veća kod pacijenata sa HOBP-om u poređenju sa izloženošću kod pacijenata obolelih od astme i zdravih dobrovoljaca.

Pedijatrijska populacija

Lek Foster nije bio bioekvivalentan slobodnoj kombinaciji beklometazondipropionata u obliku veoma sitnih čestica i formoterola kad se primenjivao adolescentima sa astmom uzrasta od 12 do 17 godina u farmakokinetičkoj studiji sa jednom dozom (4 potiska od 6/100 mikrograma). Taj rezultat nije zavisio od upotrebe komorice za olakšano udisanje (AeroChamber Plus®).

Prema dostupnim podacima, kad komorica za olakšano udisanje (komorica) nije korišćena, najveća koncentracija komponente kortikosteroida za inhalaciju u plazmi iz leka Foster bila je manja u poređenju sa slobodnom kombinacijom (tačka procene odnosa prilagođenih geometrijskih srednjih vrednosti za Cmax beklometazon 17-monopropionata [B17MP] 84,38 %, 90 % CI 70,22; 101,38).

Kada je lek Foster korišćen sa komoricom, najveća koncentracija formoterola u plazmi (engl. *peak plasma concentrations*) je povećana za oko 68% u poređenju sa slobodnom kombinacijom (tačka procene odnosa prilagođenih geometrijskih srednjih vrednosti za Cmax 168,41, 90%CI 138,2; 205,2). Klinički značaj ovih razlika u slučaju hronične upotrebe nije poznat.

Ukupna sistemska izloženost formoterolu (PIK_{0-t}) bila je ekvivalentna onoj iz slobodne kombinacije, bez obzira da li je korišćena komorica ili ne. Za beklometazon 17-monopropionat, ekvivalentnost je demonstrirana samo kada nije korišćena komorica, dok je 90% CI PIK_{0-t} bilo malo izvan intervala ekvivalencije kada se koristila komorica (tačka procene odnosa prilagođenih geometrijskih srednjih vrednosti 89,63%, CI 79,93; 100,50).

Primena leka Foster bez komorice kod adolescenata izazvala je nižu ukupnu sistemska izloženost (PIK_{0-t}) beklometazon-17-monopropionatu ili ekvivalentnu ukupnu sistemska izloženost (PIK_{0-t}) formoterolu u poređenju sa onom uočenom kod odraslih. Štaviše, prosečne najveće koncentracije u plazmi (Cmax) za obe supstance bile su manje kod adolescenata nego kod odraslih.

U farmakokinetičkoj studiji, pojedinačna doza eksperimentalne pedijatrijske formulacije leka Foster od 50/6 mikrograma po dozi, primenjena sa Aerochamber Plus® komoricom za olakšano disanje, nije bila bioekvivalentna slobodnoj kombinaciji beklometazondipropionata i formoterola koja se daje astmatičnoj deci uzrasta od 5 do 11 godina. Rezultati studije ukazuju da su PIK_{0-t} i najveća koncentracija komponente inhalacionog kortikosteroida u plazmi leka Foster 50/6, bili manji u poređenju sa slobodnom kombinacijom (tačka procene odnosa prilagođenih geometrijskih sredina za beklometazon 17-monopropionat PIK_{0-t} : 81%, 90%CI 69,7; 94,8; Cmax: 82 %, 90%CI 70,1; 94,7). Ukupna sistemska izloženost formoterolu (PIK_{0-t}) bila je ekvivalentna onoj kod slobodne kombinacije, dok je Cmax bio nešto manji za lek Foster 50/6 u poređenju sa slobodnom kombinacijom (tačka procene odnosa prilagođenih geometrijskih sredina 92%, 90%CI 78;108).

Beklometazondipropionat (BDP)

BDP je neaktivni lek (prolek) sa niskim afinitetom vezivanja za glukokortikoidne receptore, koji se hidrolizuje pomoću enzima esteraza do aktivnog metabolita, beklometazon-17-monopropionata (B-17-MP), koji ima jače lokalno protivzapaljensko delovanje nego neaktivni lek beklometazondipropionat.

Resorpcija, distribucija i biotransformacija

Udahnuti BDP se brzo resorbuje kroz pluća; pre resorpcije postoji obimna konverzija BDP-a u njegov aktivni metabolit, B-17-MP, putem esteraza koje su prisutne u većini tkiva. Sistemska raspoloživost aktivnog metabolita rezultat je resorpcije iz pluća (36% primenjene doze) i gastrointestinalne resorpcije progutane doze. Bioraspoloživost progutanog BDP-a je zanemarljiva, međutim, zbog predsistemske konverzije u B-17-MP, 41% doze se resorbuje kao aktivni metabolit.

Sistemska izloženost približno se linearno povećava sa povećanjem udahnute doze.

Apsolutna bioraspoloživost nakon udisanja iznosi približno 2% nominalne doze za nepromenjeni BDP odnosno 62% nominalne doze za B-17-MP.

Nakon intravenske primene, raspoloživost beklometazondipropionata i njegovog aktivnog metabolita odlikuje se velikim klirensom iz plazme (klirens BDP-a je 150 L/h, a B-17-MP je 120 L/h), uz mali volumen raspodele pri ravnotežnom stanju za BDP (20 L) i većom raspodelom u tkiva za B-17-MP (424 L).

Vezivanje za proteine plazme je umereno veliko.

Eliminacija

Izlučivanje putem stolice je glavni put eliminacije BDP-a, uglavnom u obliku polarizovanih metabolita. Izlučivanje BDP-a i njegovih metabolita putem bubrega je zanemarljivo. Terminalno poluvreme eliminacije za BDP iznosi 0,5 sati, a za B-17-MP iznosi 2,7 sati.

Posebne grupe pacijenata

Farmakokinetika BDP-a kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nije se ispitivala. S obzirom na to da se BDP veoma brzo razgrađuje putem enzima esteraza prisutnih u intestinalnoj tečnosti, serumu, plućima i jetri, čime nastaju polarniji proizvodi B-21-MP, B-17-MP i beklometazon, ne očekuje se da će oštećenje funkcije jetre modifikovati farmakokinetiku i promeniti bezbedonosni profil BDP-a.

S obzirom na to da BDP i njegovi metaboliti nisu pronađeni u urinu, ne očekuje se da bi sistemska izloženost kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega mogla biti povećana.

Formoterol

Resorpcija i distribucija

Nakon inhalacije, formoterol se resorbuje kako iz pluća, tako i iz gastrointestinalnog trakta. Udeo udahnute doze koji se proguta nakon primene pumpicom fiksne doze (engl. *matered dose inhaler*, MDI), može se kretati u rasponu od 60% do 90%. Najmanje 65% oralne doze formoterola se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Koncentracija nepromenjenog leka u plazmi postiže najveću vrednost u roku od 0,5 do 1 sat nakon oralne primene. Vezivanje formoterola za proteine plazme iznosi 61-64%, pri čemu se 34% veže za albumin. Mesta vezivanja nisu zasićena pri terapijskom doziranju. Poluvreme eliminacije nakon oralne primene iznosi 2-3 sata. Resorpcija formoterola je linearna nakon inhalacije 12 do 96 mikrograma formoterol- fumarata.

Biotransformacija

Formoterol se opsežno metaboliše, a glavni put uključuje direktnu konjugaciju na fenolnoj hidroksilnoj grupi. Konjugat glukuronske kiseline nije aktivan. Drugi glavni put uključuje O-demetilaciju nakon koje sledi konjugacija na fenolnoj 2'-hidroksilnoj grupi. Izoenzimi citohroma P450, CYP2D6, CYP2C19 i CYP2C9, uključeni su u O-demetilaciju formoterola. Čini se da je jetra glavno mesto razgradnje. Formoterol ne inhibira CYP450 enzime pri terapijski relevantnim koncentracijama.

Eliminacija

Kumulativno izlučivanje formoterola urinom nakon jednokratne inhalacije iz DPI linearno se povećavalo u rasponu doze od 12 do 96 mikrograma. U proseku, 8% doze izlučilo se u neizmenjenom obliku u odnosu na 25% ukupno izlučenog formoterola. Na osnovu koncentracija u plazmi izmerenih nakon inhalacije jednokratne doze od 120 mikrograma kod 12 zdravih ispitanika, srednje terminalno poluvreme eliminacije iznosio je 10 sati. (R,R)-enantiomer činio je 40%, a (S,S)-enantiomer 60% nepromenjenog leka koji se izlučio urinom. Relativni udeo ova dva enantiomera ostao je konstantan u ispitivanom rasponu doza i nije bilo dokaza da se jedan enantiomer akumulirao više od drugog nakon ponovljene doze.

Nakon oralne primene (40 do 80 mikrograma) kod zdravih ispitanika, 6% do 10% doze otkriveno je u urinu u obliku neizmenjenog leka, a najviše 8% u obliku glukuronida.

Urinom se izlučuje ukupno 67% oralne doze formoterola (uglavnom u obliku metabolita), a ostatak se izlučuje stolicom. Klirens formoterola putem bubrega iznosi 150 mL/min.

Posebne grupe pacijenata

Oštećenje funkcije jetre/bubrega: farmakokinetika formoterola kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega nije ispitivana. Međutim, kako se formoterol primarno eliminiše metabolizmom u jetri, povećana izloženost može se očekivati kod pacijenata sa teškom cirozom jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksična dejstva beklometazondipropionata (BDP) i formoterola primenjenih u kombinaciji ili odvojeno tokom ispitivanja na životinjama bili su povezani sa preteranom farmakološkom aktivnošću. Dejstva su bila povezana sa imunosupresivnom aktivnošću BDP-a i poznatim kardiovaskularnim uticajima formoterola, koji su bili vidljivi uglavnom kod pasa. Nije primećeno povećanje toksičnosti, niti je bilo neočekivanih nalaza.

Ispitivanja dejstva na reprodukciju kod pacova pokazala su da dejstva zavise od doze. Kombinacija ove dve aktivne supstance je povezana sa redukovanim fertilitetom ženki i embriofetalnom toksičnošću.

Poznato je da primena velikih doza kortikosteroida kod gravidnih životinja može prouzrokovati nepravilnosti fetalnog razvoja, uključujući rasep nepca i intrauterini zastoj rasta, pa su verovatno dejstva primećena nakon davanja kombinacije formoterola i BDP-a posledica delovanja BDP-a. Ova dejstva su primećena samo pri velikoj sistemskej ekspoziciji aktivnom metabolitu beklometazon-17-monopropionatu (koncentracija 200 puta veća od one koja se očekuje u plazmi pacijenta). Pored toga, u ispitivanjima na životinjama primećeno je produženo trajanje trudnoće i porođaja, što je dejstvo koje se može pripisati poznatom tokolitičkom delovanju beta-2 simpatomimetika. Ova dejstva su primećena kod gravidnih ženki kod kojih je prilikom porođaja koncentracija formoterola u plazmi bila ispod nivoa koji se očekuju kod pacijenata lečenih lekom Foster.

Ispitivanjem genotoksičnosti kombinacije beklometazondipropionata i formoterola nije se otkrio mutagenog potencijala te kombinacije. Nisu sprovedena ispitivanja kancerogenosti predložene kombinacije. Međutim, podaci opisani za pojedine komponente tog leka, prikupljeni iz ispitivanja na životinjama, ne ukazuju ni na kakav potencijalni rizik od kancerogenog uticaja kod ljudi.

Pretklinički podaci o potisnom gasu HFA-134a bez CFC-a prikupljeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti, ne pokazuju da postoji nekakav posebni rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

HFA -134a (norfluran) potisni gas;
etanol, bezvodni;
hlorovodonična kiselina.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

21 mesec

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Pre izdavanja leka pacijentu:

Čuvati na temperaturi od 2 do 8°C (u frižideru), najduže 18 meseci.

Nakon izdavanja leka pacijentu odnosno u toku korišćenja:

Čuvati na temperaturi do 25°C, najduže 3 meseca.

Kontejner sadrži tečnost pod pritiskom i ne sme se izlagati temperaturi većoj od 50°C. Kontejner se ne sme probušiti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je kontejner pod pritiskom (omogućava 180 potisaka) koji se sastoji od obloženog kontejnera od aluminijuma koji sadrži ventil za doziranje i polipropilenski raspršivač (aktuator) sa nastavkom za usta. Preko polipropilenskog raspršivača se nalazi zaštitni plastični poklopac.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jedan kontejner pod pritiskom i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Napomena za farmaceute:

Zapišite datum izdavanja leka pacijentu na pakovanje.

Vodite računa da period između izdavanja leka i isteka roka upotrebe navedenog na pakovanju leka iznosi najmanje 3 meseca.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PROVIDENS D.O.O., BEOGRAD, Alekse Nenadovića 15/15, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

002424441 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 24.04.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 26.05.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2025.