

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Foster 200/6 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna odmjerena doza (potiskom preko ventila) sadrži 200 mikrograma beklometazondipropionata i 6 mikrograma formoterolfumarat dihidrata. To odgovara isporučenoj dozi (preko nastavka za usta) od 177,7 mikrograma beklometazondipropionata i 5,1 mikrograma formoterolfumarat dihidrata. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Stlačeni inhalat, otopina.
Spremnik sadrži bezbojnu do žućkastu otopinu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Foster je indiciran u redovitom liječenju astme kad je prikladno primijeniti kombinirani lijek (inhalacijski kortikosteroid u kombinaciji s dugodjelujućim beta₂-agonistom):

- u bolesnika u kojih se primjerena kontrola bolesti ne postiže inhalacijskim kortikosteroidima i brzodjelujućim beta₂-agonistima koji se udišu "po potrebi" ili
- u bolesnika u kojih se bolest već primjereno kontrolira inhalacijskim kortikosteroidima i dugodjelujućim beta₂-agonistima.

Foster je indiciran u odraslih bolesnika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Foster nije namijenjen za početno liječenje astme. Doziranje komponenti Fostera je individualno i treba ga prilagoditi težini bolesti u pojedinog bolesnika, što se treba uzeti u obzir ne samo kod uvođenja liječenja kombiniranim lijekovima nego i kod prilagodbe doze. Ako je pojedinom bolesniku potrebna kombinacija doza različitih od onih kombiniranih u ovom lijeku, moraju mu se propisati odgovarajuće doze beta₂-agonista i/ili kortikosteroida u zasebnim lijekovima.

Beklometazondipropionat u Fosteru distribuira se u obliku vrlo sitnih čestica, što rezultira jačim učinkom od onog koji se postiže lijekovima beklometazondipropionata koji se distribuira u česticama koje nisu tako sitne (100 mikrograma beklometazondipropionata u obliku vrlo sitnih čestica u Fosteru odgovara 250 mikrograma beklometazondipropionata u lijeku s česticama koje nisu tako sitne). Iz tog razloga, ukupna dnevna doza beklometazondipropionata u Fosteru treba biti manja od ukupne dnevne doze beklometazondipropionata koji nije u obliku vrlo sitnih čestica.

To je potrebno uzeti u obzir kad se bolesniku umjesto terapije beklometazondipropionatom s česticama koje nisu tako jako sitne počne davati Foster. Doza beklometazondipropionata u Fosteru treba biti manja i mora se prilagoditi potrebama pojedinog bolesnika.

Preporučene doze u odraslih bolesnika od 18 i više godina starosti:

Dva udaha dva puta na dan.

Maksimalna dnevna doza iznosi 4 udaha na dan.

Foster 200/6 se treba uzimati **jedino** kao **redovita terapija održavanja**. Manja jačina (Foster 100/6) je dostupna i za terapiju održavanja i olakšavanje simptoma astme.

Bolesnicima treba savjetovati da uvijek pri ruci imaju svoje kratkodjelujuće bronhodilatatore za hitno olakšavanje simptoma (“rescue use”).

Bolesnici trebaju redovito obavljati kontrolne liječničke preglede, kako bi se doza Fostera održavala optimalnom, a doza se može mijenjati samo po preporuci liječnika. Doza se treba titrirati na najnižu dozu, kojom se održava učinkovita kontrola simptoma. Kad se dugotrajna kontrola simptoma uspije održati uz najniže preporučeno doziranje, onda se u sljedećem koraku može ispitati mogućnost kontrole samo pomoću inhalacijskih kortikosteroida.

Foster 200/6 se **ne smije primjenjivati za tip liječenja „korak unazad u kontroli simptoma astme“ (step-down treatment), ali** je za takav tip liječenja dostupan beklometazondipropionat u nižoj dozi i u istoj vrsti spremnika (Foster 100/6 mikrograma).

Bolesnicima treba savjetovati svakodnevno uzimanje Fostera, čak i kad nemaju simptome.

Posebne skupine bolesnika:

Nema potrebe prilagođavati dozu u starijih bolesnika. Nema dostupnih podataka o uporabi Fostera u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega (vidjeti dio 5.2.).

Preporučene doze u djece i adolescenata ispod 18 godina starosti:

Foster 200/6 se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata ispod 18 godina starosti.

Način primjene

Foster 200/6 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, otopina se primjenjuje za inhaliranje u pluća.

Kako bi se osigurala pravilna primjena lijeka, liječnik ili drugi zdravstveni radnik treba pokazati bolesniku ispravan način uporabe inhalatora. Ispravna uporaba inhalatora od ključne je važnosti za uspješnost liječenja. Bolesniku treba savjetovati da pažljivo pročita uputu o lijeku i slijedi propisane upute o načinu primjene lijeka.

Foster inhalator opremljen je brojačem na stražnjoj strani inhalatora, koji pokazuje koliko je doza preostalo. Kod spremnika sa 120 doza, svaki put kad bolesnik pritisne spremnik, oslobodi se raspršena doza lijeka i brojač pokaže jedan broj manje. Kod spremnika sa 180 doza, svaki put kad bolesnik pritisne spremnik, brojač se malo zakrene, a broj preostalih doza za raspršivanje prikazuje se u intervalima od 20. Bolesnike je potrebno upozoriti da im inhalator ne smije ispasti, jer to može prouzročiti odbrojavanje na brojaču.

Priprema inhalatora za primjenu lijeka

Prije prve primjene lijeka ili ako se lijek nije koristio 14 ili više dana, bolesnik treba jedan potisak ispustiti u zrak kako bi se osiguralo ispravno doziranje lijeka.

Nakon što je inhalator isproban prvi put, brojač treba pokazivati 120 ili 180.

Upute za uporabu:

Ako je inhalator bio izložen velikoj hladnoći, bolesnici ga prije uporabe moraju zagrijati držeći ga nekoliko minuta u rukama. Ne smiju ga zagrijavati umjetnim sredstvima.

Bolesnici trebaju stajati ili uspravno sjediti kad udišu iz inhalatora.

1. Bolesnici trebaju ukloniti zaštitni poklopac s nastavka za usta i provjeriti je li nastavak za usta čist; bez čestica prašine, onečišćenja ili nekih drugih stranih tijela.
2. Bolesnici trebaju polako izdahnuti sav zrak.
3. Bolesnici trebaju držati inhalator okomito, tako da je duži dio okrenut prema gore, pa usnama čvrsto obuhvatiti nastavak za usta izbjegavajući zagristi nastavak.

4. Istodobno, bolesnici trebaju polako i duboko udahnuti na usta. Nakon što počnu tako udisati, trebaju pritisnuti gornji dio spremnika kako bi oslobodili sadržaj jednog potiska.
5. Bolesnici trebaju zadržati dah što je dulje moguće i, na kraju, izvaditi inhalator iz usta te polako izdahnuti. Bolesnici ne smiju izdisati zrak u inhalator.

Za udisanje još jednog potiska, bolesnici trebaju zadržati inhalator u uspravnom položaju oko pola minute te ponoviti korake od br. 2. do br. 5.

VAŽNO: bolesnici ne smiju prebrzo provesti korake od 2. do 5.

Nakon uporabe, bolesnici trebaju vratiti zaštitni poklopac na nastavak za usta i provjeriti brojač doza. Bolesnicima treba savjetovati da nabave novi inhalator, kad brojač doza pokaže broj 20. Kad brojač pokaže 0, trebaju prestati koristiti taj inhalator jer količina lijeka preostala u inhalatoru možda neće biti dovoljna za osobađanje pune doze.

Ako tijekom udisanja raspršena otopina u obliku maglice izađe između nastavka za usta i usana, postupak se treba ponoviti od 2. koraka nadalje.

Bolesnicima koji nemaju dovoljno snažne ruke bit će lakše držati inhalator s obje ruke. U tom slučaju, kažiprste treba postaviti na gornji dio spremnika, a palčeve na donji dio.

Bolesnici bi nakon udisanja propisane doze trebali isprati usta i grlo vodom (progrgljati) ili oprati zube (vidjeti dio 4.4.).

Čišćenje

Bolesnicima treba savjetovati da pažljivo pročitaju upute za čišćenje u uputi o lijeku. Za redovito čišćenje inhalatora bolesnici trebaju ukloniti poklopac s nastavka za usta i suhom krpicom obrisati nastavak za usta izvana i iznutra. **Ne smiju uklanjati spremnik iz inhalatora i ne smiju koristiti vodu ili druge tekućine za čišćenje nastavka za usta.**

Bolesnici kojima je teško uskladiti istovremeno potiskivanje spremnika i udisanje raspršene otopine mogu koristiti AeroChamber Plus komoru za udisanje. Liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra trebaju ih podučiti kako ispravno koristiti i održavati inhalator i komoru za udisanje te provjeriti bolesnikovu tehniku korištenja inhalatora kako bi se osigurala optimalna doprema udahnutog lijeka u pluća. To se može postići tako da bolesnici polako i duboko udišu kroz AeroChamber Plus komoru za udisanje (nema vremenskog razmaka između raspršivanja i udisanja).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Foster je potrebno koristiti uz povećan oprez (uključujući i liječnički nadzor) u bolesnika sa srčanim aritmijama, osobito atrioventrikularnim blokom trećeg stupnja i tahiaritmijama, idiopatskom subvalvularnom stenozom aorte, hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom, ishemijskom bolešću srca, teškom srčanom bolešću, teškom arterijskom hipertenzijom i aneurizmom.

Savjetuje se oprez i pri liječenju bolesnika s produljenim QTc intervalom ili sumnjom na produljeni QTc interval, bilo da je urođen ili prouzročen lijekovima (QTc > 0,44 sekunde). Sam formoterol može izazvati produljenje QTc intervala.

Oprez pri korištenju Fostera potreban je i u bolesnika s tireotoksikozom, šećernom bolešću, feokromocitomom i neliječenom hipokalijemijom.

Potencijalno teška hipokalijemija može biti posljedica liječenja beta₂-agonistima. Potreban je osobit oprez u slučaju teške astme, jer hipoksija može pojačati taj učinak beta₂-agonista. Hipokalijemija se

može pogoršati i istodobnim liječenjem drugim lijekovima koji izazivaju hipokalijemiju, kao što su derivati ksantina, steroidi i diuretici (vidjeti dio 4.5.). Oprez se savjetuje i u slučaju nestabilne astme kad se koriste brojni brzodjelujući bronhodilatatori za hitno olakšavanje simptoma. U takvim se slučajevima preporuča nadzirati razinu kalija u serumu.

Udisanje formoterola može povisiti razinu glukoze u krvi. Stoga treba strogo nadzirati razinu glukoze u krvi bolesnika s dijabetesom.

Ako se planira anestezija s halogeniranim anestetikima, primjena Fosterera se treba obustaviti najmanje 12 sati prije početka anestezije, jer postoji rizik od nastanka srčanih aritmija.

Foster, kao i druge lijekove za inhalaciju koji sadrže kortikosteroide, treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s aktivnom ili mirujućom tuberkulozom pluća te gljivičnim i virusnim infekcijama dišnih putova.

Ne preporuča se nagli prekid liječenja Fosterom.

Ako bolesnici smatraju da liječenje nije učinkovito, treba ih uputiti na liječnički pregled. Iznenadno i progresivno pogoršanje u kontroli astme može ugroziti život bolesnika pa ga treba hitno uputiti liječniku. Treba pažljivo razmotriti je li potrebno povećati dozu kortikosteroida, bilo inhalacijskih ili onih koji se primjenjuju peroralno, ili primijeniti antibiotike u slučaju sumnje na infekciju.

Bolesnicima se ne smije uvoditi terapija Fosterom tijekom egzacerbacije bolesti ili u slučaju značajnog ili akutnog pogoršanja astme. Tijekom liječenja Fosterom mogu nastupiti ozbiljni štetni događaji povezani s astmom te egzacerbacije bolesti. Bolesnicima treba savjetovati da nastave s liječenjem, ali da potraže liječničku pomoć, ako se simptomi astme ne mogu kontrolirati Fosterom ili se pogoršavaju u razdoblju nakon uvođenja terapije.

Kao i kod primjene ostalih inhalacijskih lijekova, nakon primjene Fosterera može nastupiti paradoksalni bronhospazam s naglim pogoršanjem piskanja u plućima i ubrzanim disanjem. U tom slučaju je potrebno odmah primijeniti terapiju brzodjelujućim inhalacijskim bronhodilatatorima. Primjenu Fosterera treba odmah prekinuti, procijeniti bolesnikovo stanje te po potrebi uvesti alternativno liječenje.

Foster se ne smije primjenjivati kao prvi lijek u liječenju astme.

Za liječenje akutnih napada astme, bolesnicima treba savjetovati da uz sebe uvijek imaju brzodjelujući bronhodilatator.

Bolesnike treba podsjetiti da Foster uzimaju svakodnevno, onako kako im je propisano, čak i kad nemaju simptome.

Kad se postigne kontrola simptoma astme, treba razmotriti mogućnost postupnog smanjivanja doze Fosterera. Za vrijeme smanjivanja doze važno je da bolesnik dolazi na redovite preglede. Foster treba primjenjivati u najmanjoj učinkovitoj dozi (dostupna je manja jačina Fosterera 100/6, vidjeti također dio 4.2.).

Svaki inhalacijski kortikosteroid može imati sistemske učinke, osobito kad se propisuje u visokim dozama tijekom duljeg razdoblja. Pojava takvih učinaka manje je vjerojatna kad se koriste inhalacijski kortikosteroidi, nego kad se koriste oni koji se uzimaju peroralno. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidni izgled, supresiju nadbubrežne žlijezde, smanjenje mineralne gustoće kostiju, usporenje rasta u djece i adolescenata, kataraktu i glaukom i rjeđe, niz psiholoških učinaka i učinaka na ponašanje, uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (osobito u djece).

Stoga je važno da bolesnici redovito dolaze na liječnički pregled te da uzimaju najnižu dozu inhalacijskog kortikosteroida, kojom se može održati djelotvorna kontrola astme.

Farmakokinetički podaci ispitivanja jednokratne doze (vidjeti dio 5.2.) pokazuju da uporaba Foster s AeroChamber Plus komorom za udisanje, u usporedbi sa standardnim inhalatorom, ne povećava ukupnu sistemsku ekspoziciju formoterolu i smanjuje sistemsku ekspoziciju beklometazon-17-monopropionatu, dok istodobno neizmijenjeni beklometazondipropionat povećano dopijeva iz pluća u sistemski krvotok. Međutim, kako se ukupna sistemsku ekspozicija beklometazondipropionatu i njegovom aktivnom metabolitu ne mijenja, ne postoji povećan rizik od sistemskih učinaka kad se Foster koristi s navedenom komorom za udisanje.

Produljeno liječenje bolesnika visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida može dovesti do supresije nadbubrežne žlijezde i akutne adrenalne krize. Osobit rizik postoji u djece ispod 16 godina starosti koja uzimaju/udišu doze beklometazondipropionata veće od preporučenih. Situacije koje potencijalno mogu izazvati akutnu adrenalnu krizu uključuju traumu, operaciju, infekciju ili naglo smanjenje doze. Simptomi kojima se to stanje očituje tipično su nejasni i mogu uključivati anoreksiju, bol u abdomenu, gubitak tjelesne težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, hipotenziju, smanjenu razinu svijesti, hipoglikemiju i napadaje. Treba razmotriti mogućnost zaštite bolesnika tijekom razdoblja stresa ili elektivnog operativnog zahvata dodavanjem sistemske terapije kortikosteroidima.

Kad bolesnici prelaze na liječenje Fosterom potreban je oprez, osobito ako postoji mogućnost da je funkcija nadbubrežne žlijezde narušena prethodnom sistemskom terapijom steroidima.

U bolesnika koji umjesto oralnih kortikosteroida počinju koristiti inhalacijske kortikosteroide i dalje postoji rizik od smanjene rezerve nadbubrežne žlijezde tijekom duljeg razdoblja. Bolesnici kojima je bilo potrebno hitno dati visoku dozu kortikosteroida, ili oni koji su dulje vrijeme uzimali terapiju inhalacijskim kortikosteroidima u visokim dozama, također mogu imati taj rizik. U hitnim slučajevima i prilikom elektivnih zahvata uvijek treba imati na umu mogućnost zaostalog oštećenja nadbubrežne žlijezde, koji su praćeni povećanjem stresa, pa treba razmotriti primjenu primjerene terapije kortikosteroidima. U slučaju opsežnog oštećenja nadbubrežne žlijezde, prije elektivnih postupaka, treba potražiti savjet liječnika specijaliste.

Poremećaj vida

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

Bolesnicima treba savjetovati da nakon udisanja propisane doze isperu usta i grlo vodom (progrgljaju) ili operu zube, kako bi se smanjio rizik od nastanka orofaringealne kandidijaze.

Foster sadrži malu količinu etanola (alkohola), manje od 100 mg po dozi. Ova doza sadrži zanemarujuću količinu etanola koja ne predstavlja rizik za bolesnike.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Beklometazondipropionat se vrlo brzo metabolizira pomoću enzima esteraza.

Beklometazon je manje ovisan o metabolizmu putem CYP3A nego neki drugi kortikosteroidi pa uglavnom interakcije nisu vjerojatne. Međutim, ne može se isključiti mogućnost sustavnih učinaka uz istodobnu primjenu jakih CYP3A inhibitora (npr. ritonavir, kobicistat) te se stoga savjetuje oprez i prikladno praćenje kod primjene ovakvih tvari.

Farmakodinamičke interakcije

Beta-blokatori mogu oslabiti ili inhibirati učinak formoterola. Stoga, Foster ne treba primjenjivati istodobno s beta-blokatorima (uključujući kapi za oči), osim ako je to neophodno.

S druge strane, istodobna primjena drugih beta-adrenergičkih lijekova može imati potencijalno aditivan učinak, pa je stoga potreban oprez kad se teofilin ili drugi beta-adrenergički lijekovi propisuju istodobno s formoterolom.

Istodobno liječenje kinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, fenotiazinima, antihistaminicima, inhibitorima monoamino oksidaze i tricikličkim antidepressivima može produžiti QTc interval i povećati rizik od nastanka ventrikularnih aritmija.

Osim toga, levodopa, L-tiroksin, oksitocin i alkohol mogu smanjiti toleranciju srca prema beta₂-simpatomimeticima.

Istodobno liječenje inhibitorima monoamino oksidaze i drugim lijekovima sa sličnim svojstvima, kao što su furazolidon i prokarbazin, može izazvati reakcije preosjetljivosti.

Postoji povećan rizik od aritmija u bolesnika koji istodobno primaju anesteziju halogeniranim ugljikovodicima.

Istodobno liječenje derivatima ksantina, steroidima ili diureticima može povećati mogućnost razvoja hipokalijemije prouzročene djelovanjem beta₂-agonista (vidjeti dio 4.4.). Hipokalijemija može pojačati predispoziciju za razvoj aritmije u bolesnika liječenih glikozidima digitalisa.

Foster sadrži malu količinu etanola. Teoretski postoji mogućnost interakcije u osobito osjetljivih bolesnika koji uzimaju disulfiram ili metronidazol.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nema podataka primjenjivih za ljude. U ispitivanjima provedenim na štakorima, prisutnost visokih doza beklometazondipropionata u ovoj kombinaciji bila je povezana sa smanjenom plodnošću ženki i embriotoksičnošću (vidjeti dio 5.3.).

Trudnoća

Nema iskustva niti dokaza o sigurnosti primjene potisnog plina HFA-134a u trudnica i dojilja. Međutim, ispitivanja učinka HFA-134a na reproduktivnu funkciju i embriofetalni razvoj u životinja nisu pokazala klinički relevantne nuspojave.

Nema relevantnih kliničkih podataka o uporabi Fostera u trudnica. Ispitivanja na životinjama u kojima se koristila kombinacija beklometazondipropionata i formoterola pokazala su da postoji toksično djelovanje na reprodukciju nakon sustavne izloženosti visokim dozama (vidjeti dio 5.3.). Zbog tokolitičkog djelovanja beta₂-simpatomimetičkih lijekova potrebna je osobita skrb u razdoblju neposredno prije poroda. Formoterol se ne smije preporučiti za uporabu tijekom trudnoće, osobito pri kraju trudnoće ili tijekom poroda, osim ako nema nikakve druge (sigurnije) alternative. Foster se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako očekivana korist primjene lijeka nadmašuje potencijalne rizike.

Dojenje

Nema relevantnih kliničkih podataka o uporabi Fostera u dojilja.

Premda nema dostupnih podataka iz ispitivanja na životinjama, razumno je pretpostaviti da se beklometazondipropionat, kao i ostali kortikosteroidi, izlučuje u mlijeko.

Premda nije poznato izlučuje li se formoterol u majčino mlijeko, otkriven je u mlijeku ženki životinja.

Primjena Fostera u dojilja može se razmotriti u slučaju ako očekivana korist primjene lijeka nadmašuje potencijalne rizike.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja Fosterom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije vjerojatan utjecaj Fostera na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Budući da Foster sadrži beklometazondipropionat i formoterolfumarat dihidrat, mogu se očekivati nuspojave koje su po tipu i težini tipične za te dvije djelatne tvari. Nema dodatnih nuspojava koje se javljaju nakon istodobne primjene te dvije tvari.

Nuspojave povezane s beklometazondipropionatom i formoterolom, kad se primjenjuju u fiksnoj kombinaciji u Fosteru kao i kad se primjenjuju zasebno, navedene su po organskim sustavima.

Učestalost nuspojava definira se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$).

Česte i manje česte nuspojave izvedene su iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s astmom i KOPB-om.

Klasifikacija sustava	organskih	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije		faringitis, oralna kandidijaza	često
		influenca, oralna gljivična infekcija, orofaringealna kandidijaza, ezofagealna kandidijaza, vulvovaginalna kandidijaza, gastroenteritis, sinusitis, rinitis, pneumonija*	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava		granulocitopenija	manje često
		trombocitopenija	vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava		alergijski dermatitis	manje često
		reakcije preosjetljivosti, uključujući eritem, edem usana, lica, očiju i ždrijela	vrlo rijetko
Endokrini poremećaji		supresija nadbubrežne žlijezde	vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane		hipokalijemija, hiperglikemija	manje često
Psihijatrijski poremećaji		nemir	manje često
		psihomotorna hiperaktivnost, poremećaji spavanja, anksioznost, depresija, agresivnost, promjene ponašanja (pretežno u djece)	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja	često
		tremor, omaglica	manje često
Poremećaji oka		glaukom, katarakta	vrlo rijetko
		zamućen vid (vidjeti također dio 4.4.)	manje često
Poremećaji uha i labirinta		otosalpingitis	manje često
Srčani poremećaji		palpitacije, elektrokardiogram QT korigirani interval produljen, promjene u EKG-u, tahikardija, tahiaritmija, atrijska fibrilacija*	manje često

	ventrikularne ekstrasistole, angina pectoris	rijetko
Krvožilni poremećaji	hiperemija, navala crvenila	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	disfonija	često
	kašalj, produktivni kašalj, iritacija grla, astmatska kriza, eritem ždrijela	manje često
	paradoksalni bronhospazam	rijetko
	dispneja, egzacerbacija astme	vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	proljev, suha usta, dispepsija, disfagija, osjećaj pečenja usnica, mučnina, disgeuzija	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus, osip, hiperhidroza, urtikarija	manje često
	angioedem	rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	grčevi u mišićima, mijalgija	manje često
	usporenje rasta u djece i adolescenata	vrlo rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	nefritis	rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edem	vrlo rijetko
Pretrage	povišen C-reaktivni protein, povišen broj trombocita, povišenje slobodnih masnih kiselina, povišen inzulin u krvi, povišenje ketonskih tijela u krvi, sniženje kortizola u krvi*	manje često
	povišen arterijski tlak	manje često
	snižen arterijski tlak	rijetko
	smanjena gustoća kosti	vrlo rijetko

*Jedan povezan slučaj pneumonije koja nije bila ozbiljna i koju je prijavio jedan bolesnik liječen Fosterom 100/6 u pivotalnom kliničkom ispitivanju u bolesnika s KOPB-om. Ostale nuspojave uočene s Fosterom 100/6 u kliničkim ispitivanjima KOPB-a bile su: sniženje kortizola u krvi i atrijska fibrilacija.

Kao i kod primjene drugih inhalacijskih lijekova, može nastupiti paradoksalni bronhospazam (vidjeti dio 4.4.).

Među opaženim nuspojavama, one koje se tipično povezuju s formoterolom su sljedeće: hipokalijemija, glavobolja, tremor, palpitacije, kašalj, grčevi u mišićima i produljenje QTc intervala.

Nuspojave koje se tipično povezuju s primjenom beklometazondipropionata su sljedeće: gljivične infekcije usne šupljine, oralna kandidijaza, disfonija, iritacija grla.

Disfonija i kandidijaza mogu se ublažiti grgljanjem i ispiranjem usta vodom ili pranjem zubi nakon primjene lijeka. Simptomatska kandidijaza može se liječiti antimikoticima za topikalnu primjenu, s time da se liječenje Fosterom nastavlja.

Među sistemske učinke inhalacijskih kortikosteroida (npr., beklometazondipropionata), koji mogu nastati osobito kad se kortikosteroidi primjenjuju u visokim dozama tijekom duljeg razdoblja, ubrajaju se supresija nadbubrežne žlijezde, smanjenje mineralne gustoće kostiju, usporenje rasta u djece i adolescenata, katarakta i glaukom (vidjeti također dio 4.4.).

Mogu se razviti i reakcije preosjetljivosti, uključujući osip, urtikarije koje svrbe, eritem i edem očiju, lica, usana i grla.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

U bolesnika s astmom ispitivalo se djelovanje do dvanaest kumulativnih udaha raspršenih doza Fostera 100/6 (ukupna doza beklometazondipropionata od 1200 mikrograma i formoterola 72 mikrograma). Kumulativna doza nije imala abnormalni učinak na vitalne znakove, a nisu opažene niti ozbiljne odnosno teške nuspojave.

Prevelike doze formoterola mogu izazvati učinke tipične za beta₂-adrenergičke agoniste, npr., mučninu, povraćanje, glavobolju, tremor, somnolenciju, palpitacije, tahikardiju, ventrikularne aritmije, produljenje QTc intervala, metaboličku acidozu, hipokalijemiju, hiperglikemiju.

U slučaju predoziranja formoterolom indicirana je potporna i simptomatska terapija. Teški slučajevi trebaju se hospitalizirati. Budući da primjena beta-adrenergičkih blokatora može izazvati bronhospazam, u obzir dolazi uporaba kardioselektivnih beta-adrenergičkih blokatora, ali samo uz izuzetan oprez. Treba kontrolirati razinu kalija u serumu.

Akutna inhalacija doza beklometazondipropionata koje su veće od preporučenih može dovesti do privremene supresije nadbubrežne žlijezde. U tom slučaju nije potrebna hitna intervencija, jer će se funkcija nadbubrežne žlijezde povratiti u roku od nekoliko dana, kako se potvrdilo mjerenjima kortizola u plazmi. U tih bolesnika treba nastaviti liječenje dozama koje su dovoljne za kontrolu astme.

Kronično predoziranje inhaliranim beklometazondipropionatom povećava rizik od supresije nadbubrežne žlijezde (vidjeti dio 4.4.). U tom slučaju možda će biti neophodno nadzirati rezervu nadbubrežne žlijezde. Liječenje treba nastaviti dozom dovoljnom za kontrolu astme.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova, Kombinacije adrenergika s kortikosteroidima ili drugim lijekovima, ATK oznaka: R03AK08

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Foster sadrži beklometazondipropionat i formoterol. Te dvije djelatne tvari imaju različite mehanizme djelovanja. Ono što im je zajedničko s drugim kombinacijama inhalacijskih kortikosteroida i beta₂-agonista aditivni su učinci u smislu smanjenja egzacerbacija astme.

Beklometazondipropionat

Beklometazondipropionat primijenjen inhalacijski u preporučenim dozama ima glukokortikoidno protuupalno djelovanje u plućima, što dovodi do smanjenja simptoma i egzacerbacije astme uz manje nuspojave nego kod sistemske primjene kortikosteroida.

Formoterol

Formoterol je selektivni beta₂-adrenergički agonist, koji izaziva relaksaciju glatkog mišićja bronha u bolesnika s reverzibilnom opstrukcijom dišnih putova. Bronhodilatacijski učinak nastupa brzo, u roku od 1-3 minute nakon udisanja, a traje 12 sati nakon jednostruke doze.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika, dodavanje formoterola beklometazondipropionatu poboljšalo je simptome astme i funkcije pluća te smanjilo egzacerbacije bolesti.

U ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna Foster 100/6 je imao najmanje jednako djelovanje na funkciju pluća kao i slobodna kombinacija beklometazondipropionata i formoterola, a njegovo je djelovanje bilo bolje nego kad se beklometazondipropionat primjenjivao u monoterapiji.

Djelotvornost Fostera 200/6 HFA, 2 udaha dva puta na dan, bila je procijenjena u pivotalnom 12-tjednom ispitivanju u kojem se uspoređivao njegov učinak na funkciju pluća naspram liječenju monoterapijom beklometazondipropionatom u bolesnika s astmom, koja nije bila odgovarajuće kontrolirana prethodnim liječenjem (visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida ili kombinacijama srednje doze inhalacijskog kortikosteroida i dugodjelujućeg beta₂-agonista). Ispitivanje je pokazalo superiornost Fostera 200/6 HFA u usporedbi s beklometazondipropionatom HFA u pogledu promjene u prosječnom jutarnjem PEF-u prije doze u odnosu na početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost razlike 18,53 l).

U 24-tjednom pivotalnom kliničkom ispitivanju, sigurnosni profil Fostera 200/6 HFA, 2 udaha dva puta na dan, je bio usporediv s onim odobrene fiksne kombinacije (flutikazon/salmeterol 500/50, 1 udah dva puta na dan). Nije bio opažen nikakav klinički važan učinak Fostera 200/6 HFA na hipotalamo-hipofizno-adrenalnu osovinu nakon 6 mjeseci liječenja. Ispitivanje je pokazalo da ni Foster 200/6 mikrograma niti odobrena fiksna kombinacija nisu bili superiorni monoterapiji beklometazondipropionatom u obliku čestica koje nisu izrazito sitne (2000 µg/dan), u pogledu promjene u jutarnjem FEV₁ prije doze i postotka dana bez simptoma astme.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Sistemska ekspozicija djelatnim tvarima beklometazondipropionatu i formoterolu u fiksnoj kombinaciji Foster uspoređiva je s ekspozicijom pojedinačnim tvarima.

U farmakokinetičkom ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika liječenih jednostrukom dozom Fostera u fiksnoj kombinaciji (4 udaha od 100/6 mikrograma) ili jednostrukom dozom beklometazondipropionata s CFC-om (4 udaha od 250 mikrograma) i formoterolom HFA (4 udaha od 6 mikrograma), površina ispod krivulje (AUC) glavnog aktivnog metabolita beklometazondipropionata (beklometazon-17-monopropionata) bila je 35% manja, a njegova maksimalna koncentracija u plazmi 19% manja kad je beklometazondipropionat bio primjenjen u fiksnoj kombinaciji nego kad je bio primjenjen iz pripravka beklometazondipropionata s CFC-om u obliku čestica koje nisu izrazito sitne. Nasuprot tome, stopa apsorpcije bila je brža (0,5 sata naprama 2 sata) za fiksnu kombinaciju nego za pripravak samog beklometazondipropionata u obliku čestica koje nisu izrazito sitne.

Maksimalna koncentracija formoterola u plazmi bila je slična nakon primjene u fiksnoj i slobodnoj kombinaciji, dok je sistemska ekspozicija bila nešto viša nakon primjene Fostera nego slobodne kombinacije.

Nema dokaza o postojanju farmakokinetičkih ili farmakodinamičkih (sistemskih) interakcija između beklometazondipropionata i formoterola.

Farmakokinetičko ispitivanje provedeno u zdravih dobrovoljaca s blokadom aktivnim ugljenom pokazalo je da je plućna bioraspoloživost beklometazon-17-monopropionata u pripravku Foster 200/6 proporcionalna dozi u odnosu na onu doze od 100/6 samo za AUC {srednja vrijednost omjera između sistemske bioraspoloživosti u pripravku 200/6 i jačini 100/6 iznosi 91,63 (90%-tni interval

pouzdanosti: 83,79 – 100,20)}. Za formoterolfumarat, srednja vrijednost omjera između sistemske bioraspoloživosti u pripravku 200/6 i jačini 100/6 iznosila je 86,15 (90%-tni interval pouzdanosti: 75,94 – 97,74).

U drugom farmakokinetičkom ispitivanju provedenom u zdravih dobrovoljaca bez blokade ugljenom pokazalo se da je sistemska izloženost beklometazon-17-monopropionatu u pripravku Foster 200/6 proporcionalna dozi, u odnosu na onu doze od 100/6 {srednja vrijednost omjera između sistemske bioraspoloživosti u pripravku 200/6 i jačini 100/6 iznosila je 89,2 (90%-tni interval pouzdanosti: 79,8 – 99,7)}. Ukupna sistemska izloženost formoterolfumaratu bila je nepromijenjena; {srednja vrijednost omjera između sistemske bioraspoloživosti u pripravku 200/6 i jačini 100/6 iznosila je 102,2 (90%-tni interval pouzdanosti: 90,4 – 115,5)}.

Primjena Fostera 200/6 s Aerochamber Plus[®] komorom za udisanje povećala je isporuku beklometazon-17-monopropionata, aktivnog metabolita beklometazondipropionata, i formoterola u pluća u zdravih dobrovoljaca za 25%, odnosno 32%, dok je ukupna sistemska izloženost beklometazon-17-monopropionatu bila blago smanjena (za 17%) i formoterolu (za 17%), a nepromijenjenom beklometazondipropionatu povećana (za 54%).

Beklometazondipropionat

Beklometazondipropionat je prolijek sa slabim afinitetom vezanja za glukokortikoidne receptore. Hidrolizira se pomoću enzima esteraza do aktivnog metabolita beklometazon-17-monopropionata, koji ima jače topikalno protuupalno djelovanje nego predlijeak beklometazondipropionat.

Apsorpcija, distribucija i biotransformacija

Udahnuti beklometazondipropionat se brzo apsorbira kroz pluća. Prije apsorpcije postoji opsežna konverzija u aktivni metabolit beklometazon-17-monopropionat putem enzima esteraza, koje su prisutne u većini tkiva. Sistemska raspoloživost aktivnog metabolita rezultat je apsorpcije iz pluća (36%) i apsorpcije progutane doze iz probavnog sustava. Bioraspoloživost progutanog beklometazondipropionata je zanemariva, međutim, zbog predsistemske konverzije u beklometazon-17-monopropionat, 41% doze se apsorbira kao aktivni metabolit.

Sistemska ekspanzija se otprilike linearno povećava s povećanjem udahnute doze.

Apsolutna bioraspoloživost nakon udisanja iznosi oko 2% nominalne doze nepromijenjenog beklometazondipropionata i 62% nominalne doze beklometazon-17-monopropionata.

Nakon intravenske primjene, raspoloživost beklometazondipropionata i njegovog aktivnog metabolita karakterizirana je visokim klirensom iz plazme (150 odnosno 120 l/sat), uz mali volumen distribucije beklometazondipropionata (20 l) u stanju dinamičke ravnoteže i veću distribuciju njegovog aktivnog metabolita u tkivima (424 l).

Vezanje na proteine plazme je umjereno visoko.

Eliminacija

Izlučivanje putem fecesa je glavni put eliminacije beklometazondipropionata, uglavnom u obliku polarnih metabolita. Izlučivanje beklometazondipropionata i njegovih metabolita putem bubrega je zanemarivo. Poluvrijeme terminalne faze eliminacije beklometazondipropionata iznosi 0,5 sati, a beklometazon-17-monopropionata 2,7 sati.

Posebne populacije

Farmakokinetika beklometazondipropionata u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre nije se ispitala. Međutim, budući se beklometazondipropionat jako brzo metabolizira pomoću enzima esteraza prisutnih u crijevnoj tekućini, serumu, plućima i jetri, čime nastaju polarniji proizvodi beklometazon-21-monopropionat, beklometazon-17-monopropionat i beklometazon, ne očekuje se da će jetreno oštećenje utjecati na farmakokinetiku i sigurnosni profil beklometazondipropionata.

Budući da ni beklometazondipropionat niti njegovi metaboliti nisu pronađeni u mokraći, ne očekuje se povećanje sistemske ekspanzije tim tvarima u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Formoterol

Apsorpcija i distribucija

Nakon inhalacije formoterol se apsorbira i preko pluća i preko probavnog sustava. Dio udahnute doze koji se proguta nakon primjene ovog farmaceutskog oblika (stlačeni inhalat, pMDI) može se kretati u rasponu od 60% do 90%. Najmanje se 65% progutane doze apsorbira iz probavnog sustava. Vršna koncentracija neizmijenjenog lijeka u plazmi nastupa u roku od 0,5 do 1 sata nakon oralne primjene. Vežanje formoterola na proteine plazme iznosi 61-64%, s time da se 34% veže na albumin. U koncentracijskom rasponu postignutom terapijskim dozama nije došlo do zasićenja vežanja. Poluvrijeme eliminacije nakon oralne primjene iznosi 2-3 sata. Apsorpcija formoterola nakon inhalacije 12 do 96 µg formoterolfumarata je linearna.

Biotransformacija

Formoterol se opsežno metabolizira, a glavni put uključuje neposrednu konjugaciju na fenolnoj hidrosilnoj skupini. Taj konjugat glukuronske kiseline je neaktivan. Drugi veliki put uključuje O-demetilaciju nakon koje slijedi konjugacija na fenolnoj 2'-hidrosilnoj skupini. Izoenzimi citokroma P450-CYP2D6, CYP2C19 i CYP2C9 uključeni su u O-demetilaciju formoterola. Čini se da je jetra primarno mjesto metaboliziranja formoterola. Formoterol ne inhibira enzime CYP450 u terapijski relevantnim koncentracijama.

Eliminacija

Kumulativno izlučivanje formoterola putem mokraćne, nakon jednostruke inhalacije iz raspršivača suhog praška, linearno se povećavalo u rasponu doza od 12 do 96 µg. U prosjeku je 8% doze bilo izlučeno nepromijenjeno, a 25% kao ukupni formoterol. Na temelju koncentracija izmjerenih u plazmi 12 zdravih ispitanika nakon udisanja jednostruke doze od 120 µg, prosječno poluvrijeme terminalne faze eliminacije iznosio je 10 sati. (R,R)- odnosno (S,S)-enantiomeri činili su oko 40% odnosno 60% nepromijenjenog lijeka izlučenog u mokraći. Relativni udio ta dva enantiomera ostao je konstantan u ispitivanom rasponu doza, a nakon ponovljenog doziranja nije bilo dokaza relativne akumulacije jednog enantiomera u odnosu na drugi.

Nakon oralne primjene (40 do 80 µg), 6% do 10% doze nađeno je u nepromijenjenom obliku u mokraći zdravih ispitanika; do 8% doze nađeno je u obliku glukuronida.

Ukupno 67% oralne doze formoterola izluči se mokraćom (uglavnom u obliku metabolita), a ostatak putem stolice. Bubrežni klirens formoterola iznosi 150 ml/min.

Posebne populacije

Oštećenje jetre/bubrega: Farmakokinetika formoterola nije se ispitivala u bolesnika s oštećenjima jetre ili bubrega. Međutim, kako se formoterol primarno eliminira putem jetrenog metabolizma, u bolesnika s teškom cirozom jetre može se očekivati povećana izloženost.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost opažena u ispitivanjima beklometazondipropionata i formoterola primjenjenih u životinja, u kombinaciji ili zasebno, sastojala se uglavnom od učinaka povezanih s pretjeranim farmakološkim djelovanjem. Oni su povezani s imunosupresivnim djelovanjem beklometazondipropionata i poznatim kardiovaskularnim učincima formoterola, koji se uglavnom očitovao u pasa. Nakon primjene kombinacije te dvije tvari nije opaženo povećanje toksičnosti, niti je bilo neočekivanih nalaza.

Ispitivanja utjecaja na reproduksijsku funkciju u štakora pokazala su učinke ovisne o dozi. Kombinacija ove dvije tvari bila je povezana sa smanjenom plodnošću ženki i embriofetalnom toksičnošću. Poznato je da visoke doze kortikosteroida u gravidnih životinja dovode do poremećaja fetalnog razvoja, uključujući rascjep nepca i usporenje intrauterinog rasta, pa su vjerojatno učinci opaženi nakon davanja kombinacije beklometazondipropionata i formoterola posljedica djelovanja beklometazondipropionata. Ti su učinci bili vidljivi samo nakon visoke systemske ekspozicije aktivnom metabolitu beklometazon-17-monopropionatu (koncentracija 200 puta veća od one kakva se očekuje u plazmi bolesnika). Osim toga, u ispitivanjima na životinjama opaženo je produljeno trajanje

trudnoće i okota, što je učinak koji se može pripisati poznatom tokolitičkom učinku beta₂-simpatomimetika.

Ovi su učinci bili zabilježeni kad su razine formoterola u plazmi gravidnih ženki bile ispod razine koja se očekuje u bolesnika liječenih Fosterom.

Ispitivanjima genotoksičnosti kombinacije beklometazondipropionata i formoterola nije se otkrio mutageni potencijal te kombinacije. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti predložene kombinacije. Međutim, podaci o pojedinoj djelatnoj tvari prikupljeni iz ispitivanja na životinjama ne ukazuju ni na kakav potencijalni rizik od kancerogenog učinka u ljudi.

Neklinički podaci o potisnom plinu HFA-134a bez CFC-a ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Norfluran (HFA-134a)
Etanol, bezvodni
Kloridna kiselina

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

21 mjesec.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prije izdavanja lijeka bolesniku:

Čuvati u hladnjaku (2-8°C) (najdulje 18 mjeseci).

Nakon izdavanja lijeka bolesniku:

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C (najdulje 3 mjeseca).

Spremnik sadrži tekućinu pod tlakom. Ne izlagati temperaturama iznad 50°C, čuvati od izravnog sunčevog svjetla. Spremnik se ne smije bušiti ili paliti, čak ni kad je prazan.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Otopina pod tlakom napunjena u aluminijski spremnik s odmjernim ventilom, uložen u plastični inhalator koji se aktivira potiskom i zatvoren zaštitnim poklopcem, u kutiji.

Jedno pakiranje sadrži:

- 1 spremnik pod tlakom koji omogućuje 120 potisaka ili
- 2 spremnika pod tlakom koji omogućuju 120 potisaka svaki ili
- 1 spremnik pod tlakom koji omogućuje 180 potisaka.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Za ljekarnike:

Zapišite na pakiranje datum izdavanja lijeka bolesniku.

Pazite da razdoblje između datuma izdavanja lijeka i datuma isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iznosi najmanje 3 mjeseca.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16

1010 Beč

Austrija

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-081899150

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29.06.2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30.06.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

30.06.2023.