

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Foster 200 micrograme/6 micrograme soluție de inhalat presurizată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză măsurată (la ieșirea din inhalator) conține:

Dipropionat de beclometazonă anhidru 200 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 6 micrograme. Acesta este echivalentul unei doze administrate (din inhalator) de dipropionat de beclometazonă de 177,7 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 5,1 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție de inhalat presurizată.

Recipientul conține o soluție incoloră până la gălbui.

Flaconul este presurizat din aluminiu prevazut cu valva dozatoare și echipat cu activator din PP pentru inhalare prevazut cu dispozitiv de administrare și capac de protecție din PP.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Foster este indicat în tratamentul de fond al astmului bronșic atunci când utilizarea unei combinații (glucocorticoid inhalator și agonist beta₂-adrenergic cu durată lungă de acțiune) este adecvată:

- pacienți care nu au răspuns corespunzător la tratamentul cu glucocorticoid inhalator și agonist beta₂-adrenergic cu durată scurtă de acțiune administrat la nevoie sau
- pacienți care au răspuns deja corespunzător la tratamentul cu glucocorticoid inhalator și agonist beta₂-adrenergic cu durată lungă de acțiune.

Foster este indicat la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Foster nu este destinat ca tratament de primă intenție în astmul bronșic. Dozajul componentelor Foster este individual și trebuie reglat în funcție de severitatea afecțiunii. Acest lucru trebuie luat în considerare nu numai atunci când se inițiază tratamentul cu medicamente în combinație, dar și atunci când este ajustată doza. În cazul în care un pacient necesită o altă combinație a dozelor, diferită de cea disponibilă în inhalator, trebuie să se prescrie doze adecvate de beta₂-agoniști și/sau corticosteroizi în inhalatoare diferite.

Dipropionatul de beclometazonă din Foster este caracterizat prin distribuția particulelor extrafine, care determină un efect mai puternic decât formulările cu dipropionat de beclometazonă cu distribuția unor particule non-extrafine (100 micrograme de dipropionat de beclometazonă extrafină din Foster echivalează cu 250 micrograme de dipropionat de beclometazonă într-o formulare non-extrafină). Prin urmare, doza zilnică totală de dipropionat de beclometazonă administrat din Foster trebuie să fie mai mică decât doza zilnică de dipropionat de beclometazonă administrată dintr-o formulare cu dipropionat de beclometazonă non-extrafină.

Aceste aspecte trebuie luate în considerare în momentul în care se schimbă tratamentul de la dipropionat de beclometazonă non-extrafină la Foster; doza de dipropionat de beclometazonă trebuie să fie mai mică și va trebui ajustată în funcție de nevoile individuale ale pacienților.

Recomandări de dozare pentru adulți de peste 18 ani:

Două inhalatii de două ori pe zi.

Doza maximă zilnică este de 4 inhalatii.

Foster 200/6 trebuie utilizat numai ca tratament de control. Pentru tratamentul de control și la nevoie este disponibilă o doză mai mică (Foster 100/6).

Pacienții trebuie sfătuiți să aibă permanent la dispoziție inhalatorul cu bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune pentru utilizare la nevoie.

Pacienții trebuie reevaluați periodic de către medic, astfel încât doza de Foster să fie optimă și să fie modificată numai la recomandarea medicului. Doza trebuie stabilită treptat la cea mai mică doză care asigură menținerea controlului efectiv al simptomelor. Atunci când controlul simptomelor este menținut cu ajutorul celei mai mici doze recomandate, următorul pas poate include un test de administrare doar a unui corticosteroid inhalator.

Foster 200/6 nu trebuie utilizat în cazul reducerii treptei terapeutice, dar este disponibilă o concentrație mai mică de beclometazonă dipropionat în același dispozitiv (Foster 100/6 micrograme).

Pacienții trebuie sfătuiți să utilizeze Foster zilnic, chiar și atunci când sunt asimptomatici.

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Nu există date privind utilizarea Foster la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală (vezi pct.5.2).

Doze recomandate pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani:

Foster 200/6 micrograme nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani.

Mod de administrare

Foster este pentru utilizare inhalatorie.

Pentru a asigura administrarea corectă a medicamentului, pacienții trebuie instruiți de medic sau alt cadru medical în legătură cu modul corect de utilizare a inhalatorului. Utilizarea corectă a inhalatorului presurizat dozat este esențială pentru succesul tratamentului. Pacientul trebuie sfătuit să citească cu atenție Prospectul pentru pacient și să urmeze instrucțiunile prezentate în acesta.

Inhalatorul Foster este prevăzut în spate cu un contor care arată câte doze au mai rămas. Dacă se utilizează inhalatorul cu 120 de doze, de fiecare dată când pacientul apasă dispozitivul, un puf de medicament este eliberat, iar contorul scade cu o unitate. Dacă se utilizează inhalatorul cu 180 de doze, de fiecare dată când pacientul apasă dispozitivul, contorul se rotește puțin, iar numărul de pufuri rămase este afișat la intervale

de 20. Pacienții trebuie sfătuiți să nu scape inhalatorul, deoarece acest lucru poate duce la scăderea valorii înscrise pe contor.

Testarea inhalatorului

Înainte de a utiliza inhalatorul pentru prima dată sau dacă nu a fost folosit timp de 14 zile sau mai mult, se eliberează o doză în aer pentru a asigura funcționarea corectă a inhalatorului.

După testarea inhalatorului pentru prima dată, contorul trebuie să afișeze 120 sau 180.

După testarea inhalatorului pentru prima dată, contorul trebuie să afișeze 120 sau 180.

Utilizarea inhalatorului:

Dacă dispozitivul a fost expus la temperaturi foarte reci, desfaceți flaconul de piesa bucală și încălziți-l în mâini înainte câteva minute înainte de utilizare. Niciodată nu trebuie încălzit cu surse artificiale de căldură.

În timpul inhalării, de câte ori este posibil, pacientul trebuie să stea așezat sau în picioare.

1. Se scoate capacul de protecție de pe piesa bucală și se verifică dacă aceasta este curată, fără praf sau alte particule străine.
2. Se expiră cât mai încet și mai profund.
3. Se ține inhalatorul în poziție verticală, cu corpul în sus și se plasează piesa bucală în gură, strângând buzele în jurul acesteia. Nu se mușcă piesa bucală.
4. În același timp, se inspiră încet și adânc pe gură. După începerea inspirului, se apasă partea superioară a inhalatorului pentru eliberarea dozei.
5. Se ține respirația atât timp cât este posibil, se scoate din gură piesa bucală și se expiră încet. A nu se expira în inhalator.

Dacă este necesară încă o administrare se menține inhalatorul în poziție verticală timp de o jumătate de minut, după care se repetă indicațiile de la punctele 2-5.

După utilizare se pune la loc capacul de protecție.

IMPORTANT: nu efectuați etapele 2 – 5 foarte repede.

După utilizare, pacienții trebuie să închidă inhalatorul cu capac de protecție și să verifice contorizarea dozei. Pacienții trebuie sfătuiți să obțină un nou inhalator atunci când contorul de doză sau indicatorul indică numărul 20. Ei ar trebui să înceteze să utilizeze inhalatorul atunci când contorul arată 0 deoarece orice puf rămas în dispozitiv ar putea să nu fie suficient pentru a elibera o doză completă

În cazul în care s-a eliberat în aer o parte din soluția presurizată prin partea superioară a inhalatorului sau prin colțurile gurii, administrarea trebuie reluată de la etapa 2.

În cazul pacienților cu dificultăți de folosire a mâinii, este mai ușor de ținut inhalatorul cu ambele mâini. Astfel, partea superioară a inhalatorului va fi ținută cu ambele degete arătător și partea inferioară cu degetele mari.

Pacienții trebuie să-și clătească gura sau să facă gargară cu apă sau să se spele pe dinți după inhalare (vezi pct.4.4).

Flaconul conține o soluție presurizată. Pacienții trebuie sfătuiți să nu expună flaconul la temperaturi mai mari de 50°C și nici să perforzeze flaconul.

Curățarea

Pacienții trebuie sfătuiți să citească cu atenție Prospectul pentru pacient pentru instrucțiuni privind curățarea. Pentru o curățare obișnuită a inhalatorului, pacienții trebuie să scoată flaconul metalic din carcasa de plastic și să îndepărteze capacul protector de pe piesa bucală, să curețe piesa bucală și capacul cu apă caldă. Dispozitivul trebuie lăsat la uscat peste noapte, înainte de a pune la loc flaconul metalic în carcasa de plastic și de acoperirea piesei bucale cu capacul protector.

Pacienții care nu pot sincroniza inhalarea aerosolilor cu inspirul pot să utilizeze un dispozitiv de tip spacer AeroChamber Plus. Pacienții trebuie instruiți de către medicul curant, farmacist sau asistenta medicală cum să utilizeze în mod corect inhalatorul și dispozitivul de tip spacer, iar aceștia trebuie să verifice modul în care pacienții utilizează dispozitivul pentru a asigura o administrare optimă a tratamentului inhalator la nivel pulmonar. La pacienții care utilizează AeroChamber Plus, aceasta se poate realiza printr-un inspir continuu, lent și profund prin dispozitivul de tip spacer, fără niciun decalaj între apăsare și inhalare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Foster trebuie utilizat cu prudență (care poate include și monitorizare) la pacienții cu aritmii cardiace, în special bloc atrioventricular de gradul trei și tahiaritmie, stenoză aortică subvalvulară idiopatică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă severă, hipertensiune arterială severă sau anevrism.

De asemenea, este necesară precauție la pacienții care prezintă prelungirea intervalului QTc sau la care se suspicionează prelungirea intervalului QTc, congenitală sau iatrogenă (QTc > 0,44 secunde). Formoterolul poate induce prelungirea intervalului QT.

De asemenea, este necesară precauție la administrarea Foster la pacienții cu tireotoxicoză, diabet zaharat, feocromocitom și hipopotasemie netratată.

Tratamentul cu beta₂-agoniști poate determina hipopotasemie, posibil cu evoluție gravă. Se recomandă precauții speciale în caz de astm bronșic sever, deoarece acest efect poate fi potențat de hipoxie. Hipopotasemia poate fi potențată și de tratamentul concomitent cu alte medicamente care pot induce hipopotasemie, precum derivați xantینici, corticosteroizi și diuretice (vezi pct. 4.5). De asemenea, se recomandă precauție în caz de astm bronșic instabil, când pot fi utilizate mai multe bronhodilatatoare pentru situații „la nevoie”. În astfel de situații se recomandă monitorizarea valorilor serice de potasiu.

Inhalarea formoterolului poate determina creșterea glicemiei. Prin urmare, glicemia trebuie atent monitorizată la pacienții cu diabet zaharat.

În cazul în care este planificată anestezia cu derivați halogenați, Foster nu trebuie administrat cu cel puțin 12 ore înainte de anestezie, deoarece există riscul apariției unor aritmii cardiace.

Similar celorlalte medicamente inhalatorii care conțin corticosteroizi, Foster trebuie administrat cu precauție la pacienții cu tuberculoză pulmonară activă sau asimptomatică, infecții fungice sau virale ale căilor respiratorii.

Se recomandă ca tratamentul cu Foster să nu fie oprit brusc.

În cazul în care pacienții consideră că tratamentul nu este eficace, se recomandă solicitarea de asistență medicală. Utilizarea crescută a bronhodilatatoarelor la nevoie indică agravarea bolii de bază și impune reevaluarea tratamentului astmului bronșic. Deteriorarea bruscă și progresivă a controlului astmului poate

pune viața pacientului în pericol, iar acesta trebuie supus unei evaluări medicale urgente. Trebuie avută în vedere necesitatea suplimentării tratamentului cu corticosteroizi, pe cale inhalatorie sau orală sau inițierea tratamentului antibiotic în cazul în care se suspicionează o infecție.

Pacienții nu trebuie să înceapă tratamentul cu Foster în timpul unei exacerbări sau dacă suferă de astm bronșic în stare de agravare sau deteriorare acută. În timpul tratamentului cu Foster pot să apară reacții adverse grave asociate astmului bronșic și exacerbări. Pacienții trebuie informați să continue tratamentul, dar să solicite asistență medicală în cazul în care simptomele rămân necontrolate sau se agravează după inițierea tratamentului cu Foster.

Similar altor medicamente administrate pe cale inhalatorie, imediat după administrare poate să apară bronhospasm paradoxal cu accentuarea wheezingului și dificultăți la respirație. Aceste simptome trebuie tratate imediat cu un bronhodilatator cu acțiune rapidă. Foster trebuie întrerupt imediat, pacientul trebuie evaluat de medic și dacă este necesar se instituie un tratament alternativ.

FOSTER nu trebuie utilizat ca tratament de primă intenție pentru astm bronșic.

Pentru tratamentul crizelor de astm bronșic pacienții trebuie instruiți să aibă mereu la îndemână bronhodilatatoarele cu durată scurtă de acțiune.

Pacienții trebuie sfătuiți să utilizeze Foster zilnic conform recomandărilor, chiar și atunci când sunt asimptomatici.

După obținerea controlului simptomelor de astm bronșic, trebuie să se ia în considerare reducerea treptată a dozei de Foster. Este importantă evaluarea periodică a pacienților pe parcursul reducerii treptate a dozei. Trebuie să se utilizeze doza minimă eficientă de Foster (este disponibilă o doză mai mică de Foster 100/6, vezi și pct 4.2).

Efectele sistemice ale corticosteroizilor inhalatori pot să apară, în special, când se utilizează doze mari pentru perioade lungi de timp. Aceste efecte sunt mai puțin probabil să apară decât în cazul administrării corticosteroizilor orali. Posibilele efecte sistemice includ: sindrom Cushing, aspect cushingoid, supresia glandelor suprarenale, scăderea densității minerale osoase, încetinirea creșterii la copii și adolescenți, cataractă și glaucom și, mai rar, o serie de efecte psihologice sau comportamentale, incluzând hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (mai ales la copii și adolescenți).

De aceea, este important ca doza de corticosteroid inhalator să fie scăzută până la doza minimă care permite menținerea controlului eficient al simptomelor.

Datele de farmacocinetică după administrarea unei doze unice (vezi pct. 5.2) au demonstrat că utilizarea Foster prin intermediul dispozitivului tip spacer Aerochamber Plus comparativ cu utilizarea unui inhalator standard, nu crește expunerea sistemică totală la formoterol și reduce expunerea sistemică la beclometazonă 17-monopropionat, în timp ce nivelul nemodificat de dipropionat de beclometazonă care ajunge din circulația sistemică pulmonară crește; cu toate acestea, deoarece expunerea sistemică totală la dipropionatul de beclometazonă și metaboliții săi activi nu se modifică, nu există o creștere a riscului de apariție a efectelor sistemice în cazul utilizării Foster cu ajutorul dispozitivului amintit de tip spacer.

Tratamentul prelungit cu doze mari de corticosteroizi administrați inhalator poate determina supresia glandelor suprarenale și insuficiență suprarenaliană acută. Pacienții copii și adolescenți, cu vârsta sub 16 ani, care utilizează oral/inhalator doze de dipropionat de beclometazonă mai mari decât cele recomandate pot fi mai expuși la acest risc. Situațiile care pot declanșa insuficiența suprarenaliană acută sunt traumatisme, intervențiile chirurgicale, infecțiile sau orice reducere rapidă a dozelor. Simptomele prezentate sunt în mod caracteristic nespecifice și pot include anorexie, durere abdominală, scădere ponderală, oboseală, cefalee, greață, vărsături, hipotensiune arterială, nivel scăzut de conștiență, hipoglicemie și convulsii. Trebuie luată în considerare administrarea suplimentară a unui corticosteroid sistemic în timpul perioadelor de stres sau intervenții chirurgicale programate.

Este necesară precauție în cazul schimbării tratamentului la tratamentul cu Foster, în special în cazul în care există orice motiv de suspiciune a afectării funcției suprarenale în urma tratamentului anterior cu corticosteroizi sistemici.

Pacienții cărora li se schimbă tratamentul de la terapia orală la cea inhalatorie cu corticosteroizi pot prezenta în continuare, pentru o perioadă considerabilă de timp, risc de afectare a rezervei suprarenale. Pacienții care au necesitat tratament cu doze mari de corticosteroizi pentru situații de urgență sau care au primit tratament îndelungat cu doze mari de corticosteroizi inhalatori, pot prezenta, de asemenea, acest risc. Această posibilitate de afectare reziduală trebuie avută întotdeauna în vedere în situații de urgență sau programate pentru care se anticipează că presupun stres și trebuie luat în considerare tratamentul corespunzător cu corticosteroizi. Gradul insuficienței suprarenaliene poate necesita solicitarea opiniei unui specialist înaintea procedurilor programate.

Pacienții trebuie sfătuiți să-și clătească gura sau să facă gargară cu apă sau să se spele pe dinți după inhalarea dozei pentru a reduce la minim riscul de candidoză orofaringiană.

Foster conține o cantitate redusă de etanol (alcool), mai mică de 100 mg/inhalatie. În dozele normale, cantitatea de etanol este neglijabilă și nu presupune niciun risc pentru pacienți.

Tulburări de vedere

Tulburările de vedere pot fi raportate atât în utilizarea sistemică, cât și topică a corticosteroizilor. Dacă un pacient prezintă simptome precum vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, acesta trebuie îndrumat către un oftalmolog pentru evaluarea unor posibile cauze care au fost raportate după utilizarea corticosteroizilor sistemici și topici, cum ar fi cataractă, glaucom sau boli rare, dintre care amintim coriorretinopatia seroasă centrală (CSCR).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Dipropionatul de beclometazonă suferă o metabolizare foarte rapidă prin intermediul esterazei.

Beclometazona este mai puțin dependentă de metabolizarea prin intermediul CYP3A decât alți corticosteroizi și astfel interacțiunile medicamentoase sunt în general improbabile; totuși, nu poate fi exclusă posibilitatea unor efecte sistemice atunci când se utilizează concomitent inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu ritonavir, cobicistat) și, prin urmare, se recomandă precauție și o monitorizare adecvată atunci când se utilizează astfel de agenți.

Interacțiuni farmacodinamice

Blocanții beta-adrenergici pot reduce sau anula efectul formoterolului. Prin urmare, Foster nu trebuie administrat concomitent cu beta-blocante (inclusiv picături oftalmice) dacă nu există motive care impun acest lucru.

Administrarea altor medicamente beta-adrenergice poate avea efecte aditive și, prin urmare, este necesară prudență atunci când teofilina sau alte beta-adrenergice sunt prescrise concomitent cu formoterolul. Tratamentul concomitent cu chinidină, disopiramidă, procainamidă, fenotiazină, antihistaminice, inhibitori ai mono-aminoxidazei și antidepressiv triciclice poate prelungi intervalul QTc și crește riscul de aritmii ventriculare.

În plus, L-dopa, L-tiroxina, oxitocina și alcoolul etilic pot afecta toleranța cardiacă la beta₂-simpatomimetice.

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai monoaminoxidazei, inclusiv medicamente cu proprietăți asemănătoare, cum ar fi furazolidona și procarbazona, poate precipita reacțiile hipertensive.

Pacienții la care se administrează anestezice de tip derivați halogenați prezintă un risc crescut de aritmii.

Tratamentul concomitent cu derivați xantinici, steroizi sau diuretice poate potența efectul hipopotasemic posibil al beta₂-agoniștilor (vezi pct.4.4). Hipopotasemia poate accentua predispoziția la aritmii cardiace în cazul pacienților tratați cu glicozide digitale.

Foster conține o cantitate redusă de etanol. Există un potențial teoretic de interacțiune la pacienții deosebit de sensibili cărora li se administrează disulfiram sau metronidazol.

4.6 Fertilitatea, sarcină și alăptarea

Fertilitatea

Nu există date privind utilizarea la om. În studiile la șobolan, prezența dipropionatului de beclometazonă în doze mari a fost asociată cu reducerea fertilității la femele și embriotoxicitate (vezi pct 5.3).

Sarcina

Nu există experiență sau dovezi privind siguranța propulsorului HFA-134a la gravide sau la femeile care alăptează. Cu toate acestea, studiile privind efectul HFA-134a asupra funcției de reproducere și dezvoltării embriofetale la animale nu au evidențiat reacții adverse relevante clinic.

Nu există date clinice relevante privind utilizarea Foster la gravide. Studiile la animale, cu dipropionat de beclometazonă în combinație cu formoterol, au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere și a fătului în urma expunerii sistemice crescute (vezi pct 5.3 Date preclinice de siguranță). Din cauza acțiunii tocolitice a medicamentelor beta₂-simpatomimetice, se recomandă precauții speciale în ultimul trimestru de sarcină. Nu se recomandă utilizarea formoterolului în timpul sarcinii și în special în ultima parte a sarcinii sau în timpul travaliului, cu excepția cazului în care nu există nicio altă alternativă (mai sigură). Foster trebuie utilizat în sarcină numai dacă beneficiul potențial depășește riscurile posibile.

Alăptarea

Nu există date clinice relevante privind utilizarea Foster în timpul alăptării la om.

Deși nu sunt disponibile date din studii la animale, se poate presupune că dipropionatul de beclometazonă se excretă în lapte, similar altor corticosteroizi.

Deși nu se cunoaște dacă formoterolul se elimină în lapte la om, acesta a fost detectat în laptele mamiferelor. Administrarea Foster la femeile care alăptează trebuie luată în considerare numai în cazul în care beneficiile anticipate depășesc riscurile potențiale.

Este necesară o decizie în privința întreruperii alăptării sau întreruperii/opririi terapiei cu Foster, luând în calcul beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul terapiei pentru femeie.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Este puțin probabil ca Foster să aibă o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Având în vedere că Foster conține dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol dihidrat, tipul și severitatea reacțiilor adverse asociate cu fiecare component pot fi anticipate. Nu au fost observate alte reacții adverse după administrarea concomitentă a celor două componente. Reacțiile adverse asociate cu administrarea de dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol în combinație fixă (Foster) și medicamente administrate individual sunt prezentate mai jos, în clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Frecvența reacțiilor adverse este definită astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($\leq 1/10000$). Reacțiile adverse frecvente și mai puțin frecvente sunt obținute din studiile clinice la pacienții cu astm bronșic și la pacienții cu bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Infecții și infestări	Faringită, candidoză orală	Frecvente
	Gripă, infecție micotică la nivelul cavității bucale, candidoză orofaringiană și esofagiană, candidoză vulvovaginală, gastroenterită, sinuzită, rinită, pneumonie*	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatic	Granulocitopenie	Mai puțin frecvente
	Trombocitopenie	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Dermatită alergică	Mai puțin frecvente
	Reacții de hipersensibilitate, inclusiv eritem, edem la nivelul buzelor, feței, ochilor și faringelui	Foarte rare
Tulburări endocrine	Supresia funcției glandelor suprarenale	Foarte rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipopotasemie, hiperglicemie	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice	Neliniște	Mai puțin frecvente
	Hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie, agresivitate, modificări de comportament (mai ales la copii și adolescenți)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Tremor, amețeli	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Glaucom, cataractă	Foarte rare
	Vedere încețoșată (vezi și pct. 4.4)	
Tulburări acustice și vestibulare	Otosalpingită	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații, prelungirea intervalului QT corectat pe electrocardiogramă, modificări ale electrocardiogramei, tahicardie, tahiaritmie, fibrilație atrială*	Mai puțin frecvente
	Extrasistole ventriculare, angină pectorală	Rare

Tulburări vasculare	Hiperemie, hiperemie facială tranzitorie	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Disfonie	Frecvente
	Tuse, tuse productivă, iritație faringiană, crize de astm bronșic, eritem al faringelui	Mai puțin frecvente
	Bronhospasm paradoxal	Rare
	Dispnee, exacerbarea astmului	Foarte rare
Tulburări gastrointestinale	Diaree, xerostomie, dispepsie, disfagie, senzație de arsură la nivelul buzelor, greață, disgeuzie	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit, erupție cutanată tranzitorie, hiperhidroză, urticarie	Mai puțin frecvente
	Angioedem	Rare
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare, mialgii	Mai puțin frecvente
	Încetinirea procesului de creștere la copii și adolescenți	Foarte rare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Nefrită	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edeme periferice	Foarte rare
Investigații diagnostice	Creșterea valorii proteinei C reactive, creșterea numărului de trombocite, creșterea valorii acizilor grași liberi în plasmă, creșterea insulinemiei, creșterea valorii corpurilor cetonice în sânge, scăderea cortizolului sangvin*	Mai puțin frecvente
	Creșterea tensiunii arteriale	Mai puțin frecvente
	Scăderea tensiunii arteriale	Rare
	Scăderea densității osoase	Foarte rare

*un caz de pneumonie considerat non-grav a fost raportat de un pacient tratat cu Foster 100/6 într-un studiu clinic de înregistrare la pacienți cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC). Alte reacții adverse observate cu Foster 100/6 în studii clinice cu BPOC au fost: reducerea nivelului cortizolului în sânge și fibrilație atrială.

Similar altor terapii administrate inhalator, este posibil să apară bronhospasm paradoxal cu wheezing, tuse și dificultăți la respirație imediat după administrare (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Dintre reacțiile adverse observate, cele asociate în mod caracteristic utilizării formoterolului sunt: hipopotasemie, cefalee, tremor, palpitații, tuse, spasme musculare și prelungirea intervalului QT. Dintre reacțiile adverse observate, cele asociate în mod caracteristic utilizării dipropionatului de beclometazonă sunt: infecții fungice la nivelul cavității bucale, candidoză orală, disfonie, iritație faringiană.

Disfonia și candidoza pot fi ameliorate prin gargară și clătirea gurii cu apă sau prin spălarea dinților după utilizarea medicamentului. Candidoza simptomatică poate fi tratată cu ajutorul terapiei topice antimicotice continuându-se tratamentul cu Foster.

Efectele sistemice ale corticosteroidilor administrați inhalator (de exemplu, dipropionat de beclometazonă) pot să apară, în special, în cazul administrării unor doze mari prescrise pentru perioade lungi de timp; acestea pot include supresia glandelor suprarenale, scăderea densității minerale osoase, încetinirea creșterii la copii și adolescenți, cataractă și glaucom (vezi și pct 4.4).

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate, inclusiv erupții cutanate tranzitorii, urticarie, prurit, eritem și edem la nivelul ochilor, feței, buzelor și gâtului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Inhalarea unor doze de Foster100/6 de până la 12 pulverizări a 100/6 micrograme fiecare (doză totală de dipropionat de beclometazonă 1200 micrograme, formoterol 72 micrograme) au fost studiate la pacienți cu astm. Tratamentele cumulate nu au determinat modificări relevante clinic ale semnelor vitale și nu au fost observate reacții adverse severe sau grave.

Doze excesive de formoterol pot conduce la efecte caracteristice agoniștilor beta₂-adrenergici: greață, vărsături, cefalee, tremor, somnolență, palpitații, tahicardie, aritmii ventriculare, prelungirea intervalului QTc, acidoză metabolică, hipopotasemie, hiperglicemie.

În caz de supradozaj cu formoterol, se recomandă tratament suportiv și simptomatic. Cazurile grave trebuie spitalizate. Utilizarea blocantelor beta-adrenergice cardioselective poate fi luată în considerare, dar numai cu maximă prudență deoarece utilizarea blocantelor beta-adrenergice poate determina bronhospasm. Trebuie monitorizat nivelul potasiului seric.

Inhalarea acută în exces față de dozele recomandate de dipropionat de beclometazonă poate determina supresia temporară a funcției glandelor suprarenale. În acest caz nu sunt necesare măsuri de urgență, deoarece funcția corticosuprarenală se reface în câteva zile, conform determinărilor cortizolului plasmatic. La acești pacienți tratamentul trebuie continuat utilizând o doză suficientă pentru a controla astmul bronșic. Supradozajul cronic cu dipropionat de beclometazonă administrat inhalator: risc de supresie a funcției suprarenale (vezi pct. 4.4). Este posibil să fie necesară monitorizarea rezervei corticosuprarenale. Tratamentul trebuie continuat utilizând o doză suficientă pentru a controla astmul bronșic.

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapică: Medicamente pentru tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii; Adrenergice, inhalatorii, codul ATC: R03AK08.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Foster conține dipropionat de beclometazonă și formoterol. Cele două substanțe active au moduri de acțiune diferite. Similar altor combinații de corticosteroizi inhalatori și beta₂-agoniști, se pot observa efecte aditive în ceea ce privește reducerea episoadelor de exacerbare ale astmului bronșic.

Dipropionat de beclometazonă

Dipropionatul de beclometazonă administrat pe cale inhalatorie în dozele recomandate are acțiune antiinflamatorie de tip glucocorticoid la nivel pulmonar, determinând ameliorarea simptomelor și reducerea exacerbărilor astmului bronșic, cu un număr mai mic de reacții adverse comparativ cu administrarea sistemică de corticosteroizi.

Formoterol

Formoterolul este un agonist beta₂-adrenergic selectiv, care determină relaxarea musculaturii netede bronșice la pacienții cu obstrucție reversibilă a căilor respiratorii. Efectul bronhodilatator se instalează rapid, în decurs de 1-3 minute de la inhalare și are o durată de acțiune de 12 ore după administrare.

Date de eficacitate și siguranță clinică pentru Foster

În studiile clinice la adulți, asocierea formoterolului la dipropionatul de beclometazonă a ameliorat simptomele astmului bronșic și funcția pulmonară și a redus numărul exacerbărilor.

Într-un studiu clinic cu durata de 24 de săptămâni, efectul Foster 100/6 asupra funcției pulmonare a fost cel puțin egal cu efectul asocierii de dipropionat de beclometazonă și formoterol administrate individual și a depășit efectul dipropionatului de beclometazonă în monoterapie.

Eficacitatea tratamentului cu Foster 200/6 HFA, 2 pufuri de două ori pe zi, a fost evaluată într-un studiu clinic de înregistrare cu durata de 12 săptămâni, care a comparat efectul asupra funcției pulmonare comparativ cu monoterapia cu dipropionat de beclometazonă la pacienții cu astm bronșic și control inadecvat cu tratamentul anterior (doză crescută de CSI sau doză medie din tratamentul combinat CSI + BADLA). Studiul a demonstrat superioritatea tratamentului cu Foster 200/6 HFA comparativ cu BDP HFA în ceea ce privește modificarea față de momentul inițial a valorilor medii ale PEF matinal pre-doză (diferență medie ajustată 18,53 litri).

Într-un studiu clinic de înregistrare cu durata de 24 de săptămâni, profilul de siguranță a Foster 200/6 HFA, 2 pufuri de două ori pe zi, a fost comparabil cu cel al combinației în doză fixă aprobate (fluticazonă/salmeterol 500/50, 1 puf de două ori pe zi). Nu a fost observat niciun efect clinic relevant cu Foster 200/6 HFA asupra axei HPA după 6 luni de tratament. Studiul a arătat nici Foster 200/6 HFA, nici combinația în doză fixă aprobată nu sunt superioare față de monoterapia cu dipropionat de beclometazonă extrafină (200 μg/zi) asupra modificării VEMS matinal pre-doză și a procentului de zile fără simptome de astm.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerea sistemică la substanțele active dipropionat de beclometazonă și formoterol din combinația fixă Foster a fost comparată cu expunerea în cazul administrării individuale a componentelor.

În cadrul unui studiu de farmacocinetică efectuat la voluntari sănătoși la care s-a administrat o doză unică de Foster combinație fixă (4 pufuri de 100/6 micrograme) sau o doză unică de dipropionat de

beclometazonă CFC (4 pufuri de 250 micrograme) și formoterol HFA (4 pufuri de 6 micrograme), ASC principalului metabolit activ al dipropionatului de beclometazonă (beclometazonă-17-monopropionat) și concentrația sa plasmatică maximă au fost cu 35% și, respectiv, 19% mai mici în cazul combinației fixe față de formulația CFC de dipropionat beclometazonă non-extrafină; spre deosebire de aceasta, rata absorbției a fost mai rapidă (0,5 ore față de 2 ore) în cazul combinației fixe față de monoterapia cu formulația CFC de dipropionat beclometazonă non-extrafină.

În cazul formoterolului, concentrația plasmatică maximă după administrarea combinației fixe a fost similară cu cea observată după administrarea concomitentă a componentelor individuale, iar expunerea sistemică a fost ușor mai mare după administrarea Foster comparativ cu administrarea componentelor individuale.

Nu s-au evidențiat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice (sistemice) între dipropionatul de beclometazonă și formoterol.

Un studiu de farmacocinetică efectuat la voluntari sănătoși, cu blocaj prin cărbune activat, a demonstrat că biodisponibilitatea pulmonară a beclometazonă-17-monopropionat din Foster 200/6 este direct proporțională cu doza, față de formulația 100/6, numai pentru ASC (raportul mediu între valorile biodisponibilității sistemice pentru formulațiile 200/6 și 100/6 egal cu 91,63 (interval de încredere 90%: 83,79; 100,20)). Pentru formoterol fumarat, raportul mediu între valorile biodisponibilității sistemice pentru formulațiile 200/6 și 100/6 a fost egal cu 86,15 (interval de încredere 90%: 75,94; 97,74).

Într-un alt studiu de farmacocinetică la voluntari sănătoși, fără blocaj cu cărbune activat, expunerea sistemică la beclometazonă-17-monopropionat din Foster 200/6 s-a dovedit a fi direct proporțională cu doza față de formulația 100/6 (raportul mediu între valorile biodisponibilității sistemice pentru formulațiile 200/6 și 100/6 egal cu 89,2 (interval de încredere 90%: 79,8; 99,7)). Expunerea sistemică totală la formoterol fumarat a rămas nemodificată; (raportul mediu între valorile biodisponibilității sistemice pentru formulațiile 200/6 și 100/6 egal cu 102,2 (interval de încredere 90%: 90,4; 115,5)).

Utilizarea Foster 200/6 cu dispozitivul de tip spacer Aerochamber Plus a determinat creșterea transportului la nivel pulmonar a metabolitului activ al dipropionatului de beclometazonă, beclometazonă-17-monopropionat și formoterol la voluntari sănătoși cu 25% și, respectiv, 32%, în timp ce expunerea sistemică totală a fost ușor redusă pentru beclometazonă-17-monopropionat (cu 17%) și formoterol (cu 17%) și a crescut pentru dipropionatul de beclometazonă în formă nemodificată (cu 54%).

Dipropionat de beclometazonă

Dipropionatul de beclometazonă este un pro-medicament cu afinitate mică de legare de receptorii glucocorticoizi, care este hidrolizat prin intermediul esterazelor la un metabolit activ, beclometazonă-17-monopropionat, care prezintă o activitate antiinflamatorie locală mai puternică comparativ cu pro-medicamentul dipropionat de beclometazonă.

Absorbție, distribuție și metabolizare

Dipropionatul de beclometazonă inhalat este absorbit rapid prin plămâni; înaintea absorbției are loc metabolizarea extensivă cu formarea metabolitului activ, beclometazonă-17-monopropionat, cu ajutorul esterazelor prezente în majoritatea țesuturilor. Biodisponibilitatea sistemică a metabolitului activ provine din absorbția pulmonară (36%) și gastrointestinală a dozei înghițite. Biodisponibilitatea dipropionatului de beclometazonă înghițit este, totuși, neglijabilă, conversia presistemică la beclometazonă-17-monopropionat determinând absorbția a 41% din doză sub formă de metabolit activ.

Există o creștere aproximativ liniară a expunerii sistemice odată cu creșterea dozei inhalate.

Biodisponibilitatea absolută după inhalare dintr-un inhalator presurizat cu doză măsurată este de aproximativ 2% și 62% din doza nominală pentru dipropionatul de beclometazonă sub formă nemodificată și, respectiv, beclometazonă-17-monopropionat.

După administrare intravenoasă, biodisponibilitatea dipropionatului de beclometazonă și a metabolitului activ este caracterizată printr-un clearance plasmatic ridicat (150 și, respectiv 120 l/oră), cu un volum mic

de distribuție la starea de echilibru pentru dipropionatul de beclometazonă (20 l) și o distribuție tisulară mai mare pentru metabolitul său activ (424 l).

Legarea de proteinele plasmatică este moderat crescută.

Eliminare

Excreția prin materiile fecale este principala cale de eliminare a dipropionatului de beclometazonă, în principal sub formă de metaboliți polari. Excreția renală a dipropionatului de beclometazonă și a metaboliților săi este neglijabilă. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 0,5 ore și 2,7 ore pentru dipropionatul de beclometazonă și respectiv, beclometazonă-17-monopropionat.

Grupe speciale de pacienți

Nu a fost studiată farmacocinetica dipropionatului de beclometazonă la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică; cu toate acestea, deoarece dipropionatul de beclometazonă este metabolizat foarte rapid prin intermediul esterazelor prezente în lichidul intestinal, ser, pulmonar și hepatic, pentru a genera compuși mai polari beclometazonă-21-monopropionat, beclometazonă-17-monopropionat și beclometazonă, nu se anticipează ca insuficiența hepatică să modifice parametrii farmacocinetici și profilul de siguranță ale dipropionatului de beclometazonă.

Deoarece dipropionatul de beclometazonă sau metaboliții săi nu au fost detectați în urină, nu se anticipează creșterea expunerii sistemice la pacienții cu insuficiență renală.

Formoterol

Absorbție și distribuție

După inhalare, formoterolul este absorbit atât din plămâni, cât și din tractul gastrointestinal. Frațiunea dintr-o doză inhalată înghițită după administrare printr-un inhalator cu doză măsurată (MDI) poate varia între 60% și 90%. Cel puțin 65% din frațiunea înghițită este absorbită din tractul gastro-intestinal. Concentrația plasmatică maximă de medicament în forma nemodificată se atinge în interval de 0,5 la 1 oră de la administrarea orală. Legarea formoterolului de proteinele plasmatică este de 61-64%, din care 34% se leagă de albumină. Nu s-a observat saturarea legării de proteine în intervalul de concentrații obținute la doze terapeutice. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare după administrarea orală este de 2-3 ore. Absorbția formoterolului este liniară după inhalarea a 12 până la 96 μg de fumarat de formoterol.

Metabolizare

Formoterolul este metabolizat extensiv, iar calea principală implică conjugarea directă la gruparea hidroxil fenolic. Metabolitul glucuroconjugat este inactiv. A doua cale majoră de metabolizare implică O-demetilarea urmată de conjugarea grupării 2'-hidroxil fenolic. În procesul de O-demetilare a formoterolului sunt implicate izoenzimele CYP2D6, CYP2C19 și CYP2C9 ale citocromului P450. Ficatul pare a fi principalul loc de metabolizare. Formoterolul nu inhibă izoenzimele citocromului P450 la concentrații terapeutice relevante.

Eliminare

Excreția urinară cumulată de formoterol după o administrare unică dintr-un inhalator cu pulbere uscată a crescut linear în intervalul de doze cuprins între 12 și 96 micrograme. În medie, 8% și 25% din doză a fost eliminată sub formă de formoterol nemodificat și, respectiv, total. Pe baza concentrațiilor plasmatică măsurate după inhalarea unei doze unice de 120 micrograme de către 12 subiecți sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost stabilit la 10 ore. Enantiomerii (R,R)- și (S,S)- reprezintă aproximativ 40% și, respectiv, 60% din medicamentul nemodificat eliminat prin urină. Procentul relativ al celor doi enantiomeri a rămas constant în intervalul de doze studiat și nu au existat dovezi privind acumularea relativă a unuia sau altuia dintre enantiomeri după administrarea de doze repetate. După administrare orală (40 până la 80 micrograme), 6% până la 10% din doză a fost recuperată în urină sub formă de medicament nemodificat la subiecții sănătoși; până la 8% din doză a fost recuperată sub formă de glucuroconjugat.

Un total de 67% din doza orală de formoterol este eliminat în urină (în principal sub formă de metaboliți), iar restul în materiile fecale. Clearance-ul renal al formoterolului este de 150 ml/minut.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică/renală: farmacocinetica formoterolului nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală; cu toate acestea, având în vedere că formoterolul este eliminat în principal prin metabolizare hepatică, o expunere crescută poate fi de așteptat la pacienții cu ciroză hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea dipropionatului de beclometazonă și a formoterolului administrate în combinație sau separat, observată în studiile efectuate la animale, a fost reprezentată, în principal, de efecte asociate cu activitatea farmacologică exagerată. Acestea apar ca urmare a activității imunosupresoare a dipropionatului de beclometazonă și a efectelor cardiovasculare cunoscute ale formoterolului, evidente în principal la câine. Nici creșterea toxicității, nici evenimente neașteptate nu au fost observate după administrarea combinației.

Studiile privind efectele asupra funcției de reproducere la șobolan au evidențiat efecte dependente de doză. Combinația a fost asociată cu scăderea fertilității la femele, scăderea numărului nidațiilor și toxicitate embriofetală. Este cunoscut că administrarea de doze mari de corticosteroizi la animalele gestante determină anomalii ale dezvoltării fetale, inclusiv palatoskizis și întârzierea creșterii intrauterine și este posibil ca aceste efecte ale combinației dipropionat de beclometazonă/formoterol să se datoreze dipropionatului de beclometazonă. Aceste efecte au fost observate numai la expuneri sistemice crescute la metabolitul activ beclometazonă-17-monopropionat (de 200 de ori mai mare decât concentrația plasmatică estimată la pacienți). În plus, în studiile efectuate la animale, s-a observat creșterea duratei de gestație și parturiție, efect atribuit acțiunii tocolitice cunoscute a beta₂-simpatomimeticelor. Aceste efecte au fost observate atunci când concentrațiile plasmatiche de formoterol au fost mai mici decât valorile estimate la pacienții tratați cu Foster.

Studiile privind genotoxicitatea efectuate cu combinația beclometazonă dipropionat/formoterol nu indică un potențial mutagen. Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea utilizând combinația propusă. Cu toate acestea, datele provenite din studiile la animale, raportate pentru componentele individuale, nu sugerează niciun risc posibil de carcinogenitate la om.

Datele preclinice referitoare la propulsorul HFA-134a, fără CFC, nu relevă niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de siguranță farmacologică, toxicitate după doze repetate, genotoxicitate, potențial carcinogen și toxicitate asupra funcției de reproducere.

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Norflurane (HFA-134a)
Etanol anhidru
Acid clorhidric

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

21 de luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Înainte de prima administrare de către pacient:

A se păstra la frigider (2-8°C) (timp de maxim 18 luni)

După prima administrare:

A se păstra la temperaturi sub 25°C (timp de maxim 3 luni)

Flaconul conține un lichid sub presiune. A nu se păstra la temperaturi mai mari de 50°C. A nu se perfora flaconul.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Soluția de inhalat este conținută într-un flacon presurizat din aluminiu, prevăzut cu valvă dozatoare și introdus într-un dispozitiv de administrare din plastic polipropilenic, prevăzut cu piesă bucală și capac din plastic.

Fiecare cutie conține:

1 flacon presurizat ce asigură 120 de doze sau

2 flacoane presurizate ce asigură câte 120 de doze fiecare

1 flacon presurizat ce asigură 180 de doze

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru farmaciști:

Notați pe ambalaj data la care ați distribuit inhalatorul pacientului.

A se asigura că între data primei pulverizări și data expirării de pe ambalaj este o perioadă de minim 5 luni.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16, 1010 Viena,
Austria

8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14482/2022/01-03

9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoirii autorizației: Mai 2022

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2022