

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фостер Некстхалер 100 микрограма/6 микрограма/ инхалация, прах за инхалация
Foster NEXThaler 100 micrograms/6 micrograms per inhalation inhalation powder

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка впръскана доза (от дозатора) от 10 mg прах за инхалация съдържа:
100 микрограма беклометазон дипропионат безводен (beclometasone dipropionate anhydrous) и 6 микрограма формотерол фумарат дихидрат (formoterol fumarate dihydrate).
Това е еквивалентно на доставена доза (дозата, освободена от мундщука), съответстваща на 81,9 микрограма беклометазон дипропионат безводен и 5,0 микрограма формотерол фумарат дихидрат.

Помощно вещество с известно действие:

Във всяка инхалация се съдържат 9,9 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация.

Многодозовият инхалатор съдържа бял или почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

АСТМА

Фостер Некстхалер е показан за редовно лечение на астма, когато е подходяща употребата на комбинирани лекарствени продукти (инхалаторни кортикостероиди и бета 2- агонисти спродължително действие) при:

- пациенти, които не се контролират адекватно от инхалаторни кортикостероиди или инхалаторни бета 2- агонисти с краткотрайно действие, прилагани при необходимост или
- пациенти, които вече са контролирани адекватно от комбинацията на инхалаторни кортикостероиди или инхалаторни бета 2- агонисти с продължително действие.

Фостер Некстхалер е показан за употреба при възрастни.

ХОББ

Симптоматично лечение на пациенти с тежка хронична обструктивна белодробна болест, ХОББ ($FEV_1 < 50\%$ от очаквания нормален) и анамнеза за многократни екзацербации, които имат изразени симптоми, въпреки редовното лечение с дългодействащи бронходилататори.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Фостер Некстхалер е предназначен за инхалаторно приложение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20130106
Разрешение №	22-11-2024
BG/MA/MP -	67163
Одобрение №	/



АСТМА

Фостер Некстхалер не е предназначен за начално лечение на астма..

Дозировката на Фостер Некстхалер е индивидуална и трябва да бъде подбрана според тежестта на заболяването. Това трябва да се има предвид, както когато започва лечение с комбинирани продукти, така и когато се подбира дозата. Ако индивидуалният пациент се нуждае от комбинация от дози, различни от дозите в комбинирания инхалатор, трябва да се предпишат адекватни дози от бета₂-агонисти и/или кортикостероиди чрез индивидуални инхалатори.

Поради спецификата при разпределението на екстрафините частици, се налага ажустиране (приспособяване) на дозата в случаите, в които пациентите преминават от лечение с лекарствен продукт, съдържащ не-екстрафини частици към лечение с Фостер Некстхалер, прах за инхалация. При преминаване на пациентите от предходни лечения към лечение с Фостер Некстхалер следва да се отчита, че препоръчаната обща дневна доза на беклометазон дипропионат за Фостер Некстхалер е по-ниска от тази на беклометазон дипропионат – съдържащи продукти с не-екстрафини частици, и тя трябва да се адаптира към нуждите на отделния пациент. Не се налага ажустиране на дозата при пациенти, които от лечение с Фостер, разтвор за инхалация под налягане преминават на лечение с Фостер Некстхалер, прах за инхалация.

Съществуват два терапевтични подхода:

А. Поддържащо лечение: ФОСТЕР се приема като редовно поддържащо лечение на астма, прилаган с отделен бързо – действащ бронходилататор ”при нужда”.

Б. Поддържащо и облекчаващо лечение: ФОСТЕР се приема като редовна, поддържаща терапия и терапия ”при нужда” при поява на астматични симптоми.

А. Поддържащо лечение

Пациентите трябва да бъдат съветвани да носят винаги своя бързо-действащ бронходилататор по всяко време за употреба при нужда от ”спасяващо” лечение.

Препоръчителна доза за възрастни на и над 18 години:

Една или две инхалации два пъти дневно.

Максималната дневна доза е 4 инхалации дневно.

Б. Поддържащо и облекчаващо лечение

Пациентите да приемат поддържащата доза от ФОСТЕР и в допълнение да приемат ФОСТЕР „при нужда”, в отговор на поява на астматични симптоми. Пациентите трябва да бъдат съветвани винаги да носят със себе си ФОСТЕР при нужда от ”спасяващо” лечение.

Употребата на ФОСТЕР, като поддържащо и облекчаващо лечение трябва да се има предвид особено при пациенти с:

- не напълно контролирана астма и при нужда от облекчаваща терапия
- астматични екзацербации в миналото, изискващи медицинска интервенция.

При пациенти, които употребяват често високи дози ФОСТЕР за терапия ”при нужда”, е необходимо системно мониториране за дозо-зависими нежелани реакции.

Препоръчвана дозировка за възрастни на/и над 18 години:



Препоръчваната поддържаща доза е 1 инхалация два пъти дневно (по една инхалация сутрин и вечер).

Пациентите трябва да приемат по 1 допълнителна инхалация „при нужда“ в отговор на поява на асматични симптоми. Ако симптомите персистират няколко минути след приема, трябва да се приеме допълнителна инхалация.

Максималната дневна доза е 8 инхалации.

На пациентите, нуждаещи се от често приложение на „спасяващи“ инхалации трябва да бъде препоръчано настойчиво да се обръщат към лекаря за медицинска консултация.

При тези пациенти е необходима преоценка на състоянието на астмата и на тяхната поддържаща терапия.

Препоръчителна доза за деца и юноши под 18 години:

Безопасността и ефикасността на Фостер Некстхалер при деца и юноши на възраст под 18 години не е установена. Фостер Некстхалер не трябва да се използва при деца на възраст 5-11 години поради съображения за безопасност. Наличните до момента данни в тази възрастова група са обобщени в т. 5.1 и 5.2. Наличните до момента клинични данни при юноши на възраст 12-17 години са обобщени в т. 4.8 и 5.1, но не могат да се направят препоръки за дозирането в тази възрастова група.

Необходимо е лекуващият лекар редовно да прави преоценка на лечението, така че да се осигури оптимално дозиране на Фостер Некстхалер, а промяна да става само след медицинска консултация. Дозата трябва да се титрира до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на симптомите. Когато е постигнат контрол на симптомите при най-ниската препоръчвана доза, следващата стъпка би могла да включва тест само с инхалаторен кортикостероид.

Пациентите трябва да се съветват да приемат Фостер Некстхалер всеки ден, дори и при липса на симптоматика.

ХОББ

Препоръчвана дозиране за възрастни на/и над 18 години:

Две инхалации два пъти дневно.

Специални групи пациенти:

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст. Няма данни за употребата на Фостер Некстхалер при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Некстхалер е инхалатор за вдишване. Пациенти с умерена и тежка белодробна астма и пациенти с ХОББ са показали, че могат да произведат достатъчен инспираторен обем, за да се постигне освобождаване на дозата от устройството Некстхалер (вижте точка 5.1). Доставянето на дозата от Фостер Некстхалер не се повлиява от обхвата на инспираторния поток, който тези пациенти могат да постигнат с инхалатора.

За да се постигне успешно лечение е много важна правилната употреба на инхалатора. Пациентът трябва да бъде посъветван да прочете внимателно листовката за пациента и да следва инструкциите за употреба, както са описани в листовката. За удобство на предписващия лекар, тези инструкции са представени по-долу.

Ако пациентът не е инхалирал, броят дози който се показва на екранчето на инхалатора намалява при затваряне на капачката.



Пациентът трябва да бъде инструктиран да отваря капачката на инхалатора само, когато е необходимо. В случай, че пациентът е отворил инхалатора, но не е инхалирал, и капачката е затворена, дозата се връща обратно в резервоара на инхалатора. Следващата доза може да бъде инхалирана без проблеми.

Пациентите трябва да изплакват устата си, да правят гаргара с вода, или да измият зъбите си след инхалиране (виж точка 4.4).

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА НА ИНХАЛАТОРА ФОСТЕР НЕКСТХАЛЕР

Фостер Некстхалер се предлага в две опаковки:

- инхалатор, осигуряващ 120 инхалации
- инхалатор, осигуряващ 180 инхалации

А. Съдържание на опаковката

За информация относно съдържанието на опаковката, вижте точка 6.5.

Ако съдържанието на опаковката не съвпада с описаната в точка 6.5 моля, свържете се с Вашия фармацевт или лекар.

В. Предупреждения и предпазни мерки при употреба

- **Не отваряйте плика с инхалатора ако не възнамерявате да го ползвате незабавно.**
- Използвайте инхалатора само, както е предписано.
- Запазете капачката затворена до следващия прием.
- Съхранявайте Вашия инхалатор на сухо и чисто място
- **Не се опитвайте да разглобявате инхалатора поради каквато и да е причина.**



С. Устройство на инхалатора Некстхалер

120

Когато използвате инхалатор,
доставящ 120 дози



180

Когато използвате инхалатор,
доставящ 180 дози



Приемът на доза от Вашия инхалатор Некстхалер изисква само три лесни стъпки: отваряне, инхалация, затваряне.

D. Преди да използвате Вашия нов инхалатор Некстхалер

1. Отворете плика и извадете инхалатора.

- Не използвайте инхалатора, ако пликът не е запечатан или е повреден – върнете го на този, който ви го е предоставил и вземете нов.
- Използвайте етикета върху кутията, за да впишете датата, на която отваряте опаковката.

2. Огледайте инхалатора.

- Ако инхалаторът изглежда счупен или повреден, върнете го и го подменете при Вашия фармацевт или лекар.

3. Проверете екрана на дозатора. Ако инхалаторът е нов, ще видите цифрата "120 или 180" на екрана на дозатора.

- Не използвайте нов инхалатор, ако показанието на екрана е по-малко от "120 или 180" – върнете инхалатора и го подменете с нов.



120

Когато използвате инхалатор,
доставящ 120 дози

180

Когато използвате инхалатор,
доставящ 180 дози



Е. Как да използвате инхалатора Некстхалер

- Ако не сте сигурни, че получавате правилната доза, свържете се с Вашия фармацевт или лекар.
- Ако не сте сигурен, че дозаторът е отчел дозата след инхалация, изчакайте до следващата планирана доза и я приеми както обикновено. Не приемайте допълнителна доза.

Е.1. Отваряне

1. Задръжте здраво Вашия инхалатор в изправено положение.
2. Проверете оставащите дози: всяко число между „1“ и „120 или 180“ показва, че има оставащи дози.
 - Ако екрана на дозатора показва „0“ - няма останали дози – изхвърлете Вашия инхалатор и вземете нов.

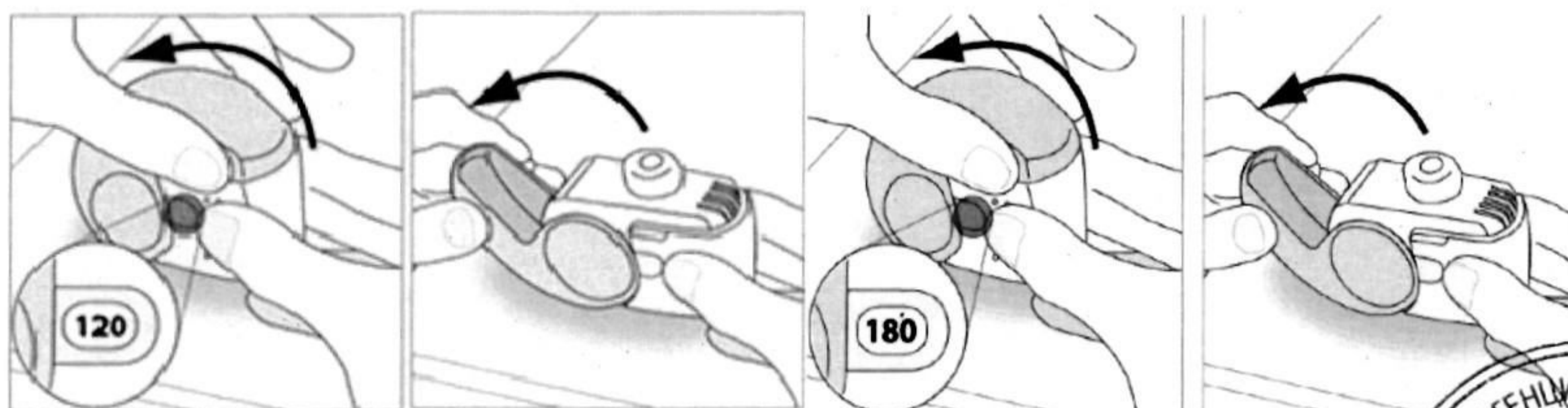
3.Отворете напълно капачката.

120

Когато използвате инхалатор,
доставящ 120 дози

180

Когато използвате инхалатор,
доставящ 180 дози



4.Преди инхалация, издишайте колкото може повече.



- **Не издишвайте в инхалатора.**

Е.2. Инхалация

Когато е възможно, стойте или седнете в изправено положение, когато вдишвате.

1. Повдигнете инхалатора, доближете го до устата си, и поставете устните около мундщука.

- **Не покривайте въздуховода, докато държите инхалатора.**
- **Не вдишвайте от въздуховода.**

2. Вдишайте бързо и дълбоко през устата.

- Може да усетите особен вкус при приемане на дозата.
- Може да чуete или усетите прищракване по време на приема на дозата.
- **Не поемайте дозата през носа.**
- **Не отделяйте инхалатора от устните си по време на прием на дозата.**



3. Отстранете инхалатора от устата си.

4. Задръжте дишането за 5-10 секунди или колкото Ви е възможно.

5. Издишайте бавно.

- **Не издишвайте в инхалатора.**

Е.3. Затваряне

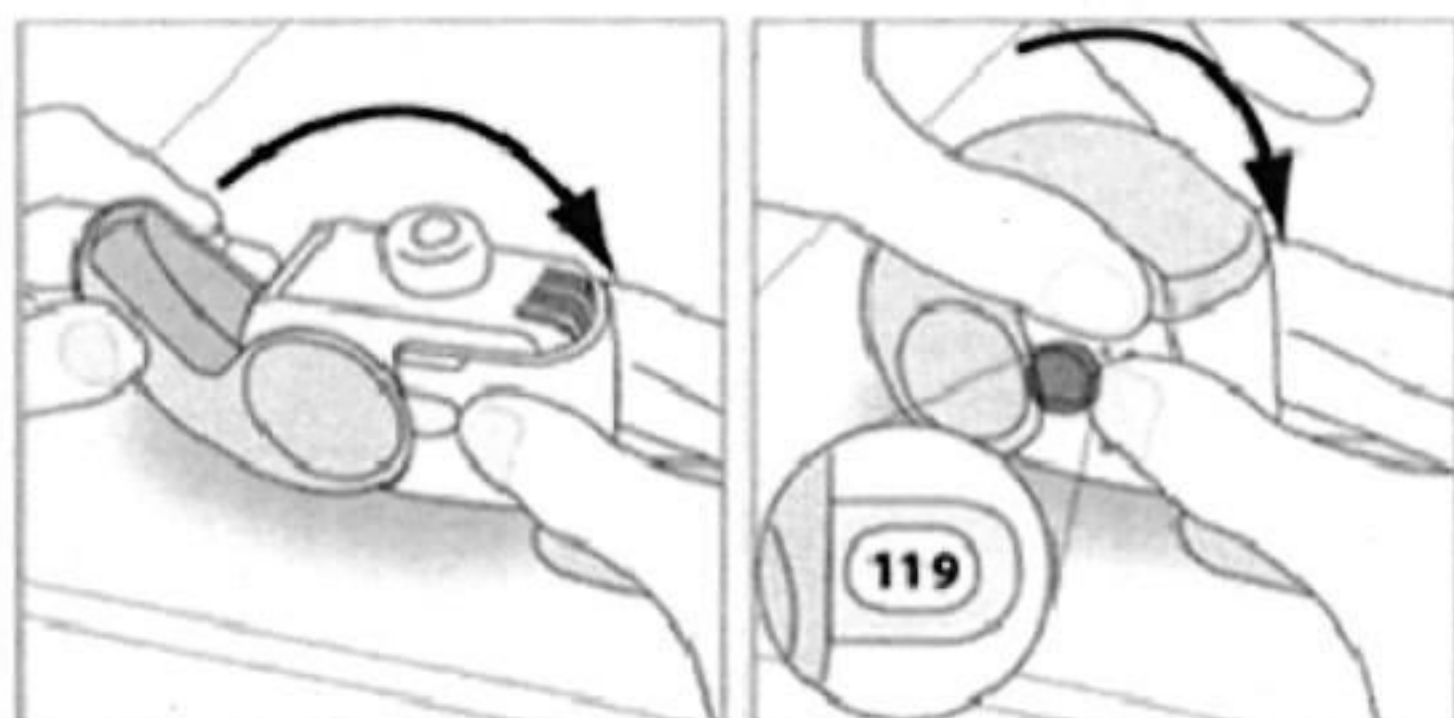
1. Изправете отново инхалатора и затворете плътно капачката.

2. Проверете дали брояча показва намаление на дозите с една.



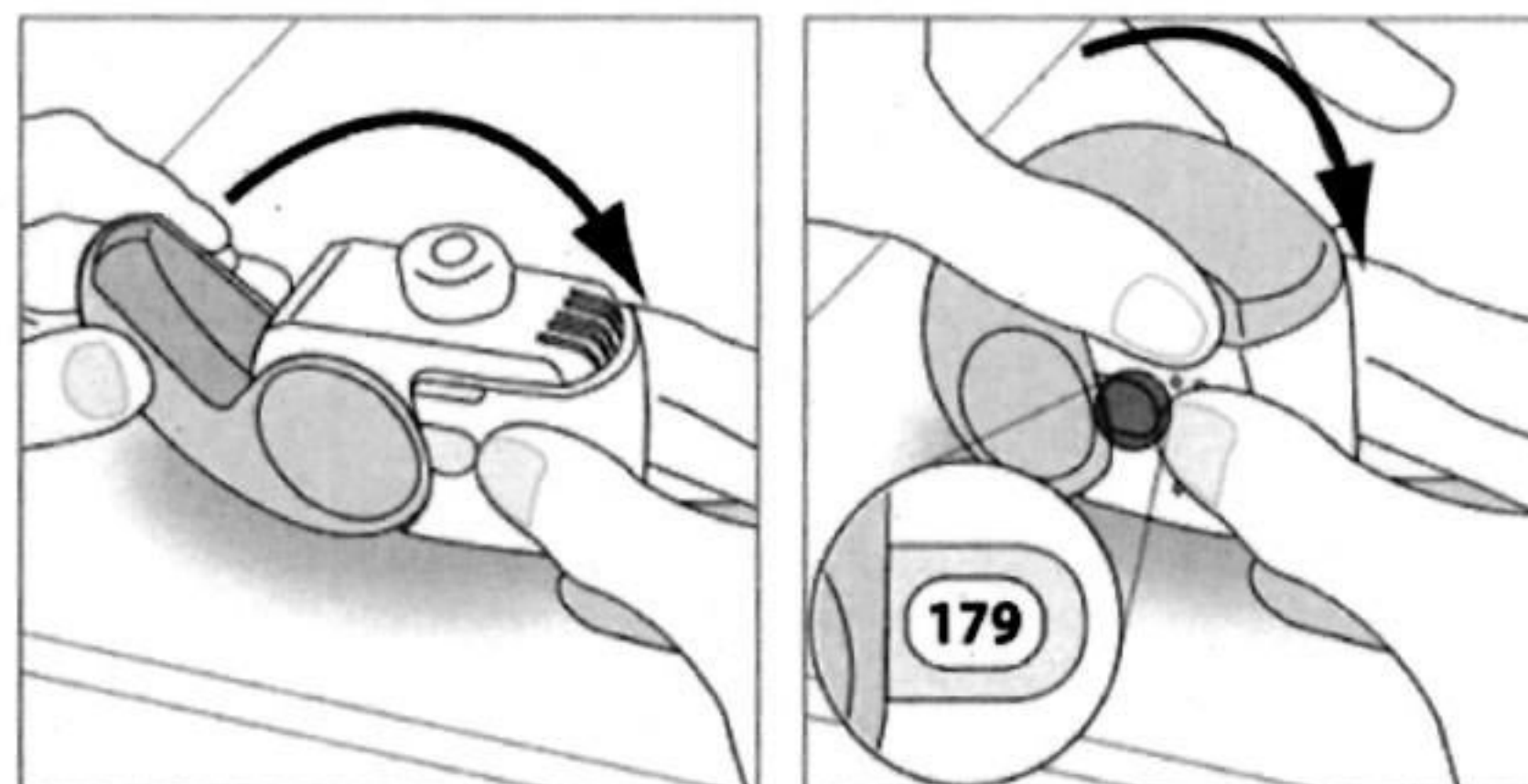
120

Когато използвате инхалатор,
доставящ 120 дози



180

Когато използвате инхалатор,
доставящ 120 дози



3. Ако ви се налага да приемете още една доза, повторете стъпки от Е.1 до Е.3.

Г. Почистване

- Нормално не се налага почистване на Вашия инхалатор.
- Ако се появи такава необходимост, може да го почистите след употреба със суха кърпа или плат.
- **Не почиствайте** инхалатора с вода или други течности. Пазете го сух.

Г. Съхранение и изхвърляне

За информация, относно условията на съхранение и указанията за изхвърляне вижте точки 6.4 и 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към беклометазон дипропионат, формотерол фумарат дихидрат и/или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1 .

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Препоръчва се постепенно намаляване на дозата при прекратяване на терапията; лечението не трябва да се спира внезапно.

Лечението на астмата трябва да следва стъпаловидна програма; отговорът на пациента трябва да се мониторира клинично и чрез провеждане на белодробни тестове.

Ако пациентите считат лечението за неефективно трябва да се консултират с лекар. По честото приложение на бронходилататори показва влошаване на състоянието и налага преоценка на терапията на астмата. Внезапното и прогресивно влошаване на контрола на астмата е потенциално животозастрашаващо и пациентът подлежи на спешен медицински преглед. Трябва да се обмисли необходимостта от засилено лечение с инхалаторни или перорални кортикостероиди, или антибиотично лечение при подозирана инфекция.



Пациентите не трябва да започват лечение с Фостер Некстхалер при екзацербация, при значително влошаване или остро влошаваща се астма. Сериозни, свързани с астмата нежелани ефекти и екзацербации могат да настъпят по време на лечение с Фостер Некстхалер.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да продължат лечението, но да потърсят медицински съвет, ако симптомите на астмата останат неконтролирани или се влошават след започване на лечение с Фостер Некстхалер.

Както и при други видове инхалационно лечение, може да се наблюдава парадоксален бронхоспазм със засилване на хриповете, кашлицата и задуха непосредствено след инхалирането. Трябва да се приложат незабавно бързо действащи инхалаторни бронходилататори. Приемът на Фостер Некстхалер трябва да се преустанови, лечението да се преразгледа и при необходимост да се започне алтернативна терапия.

Фостер Некстхалер не трябва да се прилага за начално лечение на астмата.

За лечение на остри астматични пристъпи пациентите трябва да бъдат посъветвани по всяко време да разполагат с бързодействащ бронходилататор, или с Фостер Некстхалер (за пациенти, които употребяват Фостер Некстхалер, като поддържаща и облекчаваща терапия), или с отделен бързо-действащ бронходилататор (за пациентите, използващи Фостер Некстхалер само като поддържаща терапия).

Трябва да се напомня на пациентите да приемат поддържащата доза Фостер Некстхалер както е предписана, дори когато са асимптоматични. «Облекчаващи» инхалации от Фостер Некстхалер трябва да бъдат приемани в отговор на поява на астматични симптоми, но те не са предвидени за редовна профилактична употреба, напр. преди физическо натоварване. В тези случаи, може да се предвиди употреба на отделен бързо-действащ бронходилататор.

Щом се установи контрол върху симптомите на астмата, може да се обмисли постепенно намаляване на дозата на Фостер Некстхалер. Редовните прегледи на пациентите са от особено значение при намаляване на дозата. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза Фостер Некстхалер (вж. точка 4.2).

Пневмония при пациенти с ХОББ

Наблюдава се повишена честота на пневмония, включително пневмония налагаща хоспитализация, при пациенти с ХОББ, които приемат инхалаторни кортикостероиди. Има някои данни за повишен риск от пневмония при повишаване на стероидната доза, но това не се демонстрира убедително в рамките на всички проучвания.

Няма убедително клинично доказателство за разлики в рамките на класа между инхалаторните кортикостероидни продукти, относно големината на риска от пневмония.

Лекарите трябва да проследяват за възможно развитие на пневмония при пациенти с ХОББ, тъй като клиничната картина на тези инфекции се препokrива със симптомите на екзацербации на ХОББ.

Рисковите фактори за пневмония при пациенти с ХОББ включват настоящо тютюнопушене, по-напреднала възраст, нисък индекс на телесна маса и тежка ХОББ.

При продължителна употреба на инхалаторни кортикостероиди във високи дози, могат да се появят системни ефекти. Много по-малко вероятно е тези ефекти да се появят при инхалаторно, отколкото при перорално приложение на кортикостероидите. Възможните системни ефекти включват: синдром на Cushing, Cushing-подобни прояви, потискане на надбъбречната функция, намаление на минералната плътност на костите, забавяне в растежа при деца и юноши, катаракта и глаукома, и по-рядко, няколко психични или поведенчески ефекти, включващи психомоторна хиперактивност, нарушения на съня, тревожност, депресия или агресия (особено у деца). Следователно, важно е дозата на инхалационния кортикостероид да се титрира до най-ниската доза, при която се поддържа постоянен контрол на астмата.



Продължително лечение на пациентите с високи дози инхалаторни кортикостероиди може да доведе до потискане на надбъбречната функция и остри надбъбречни кризи. Деца и юноши на възраст под 16 години, инхалиращи по-високи от препоръчаните дози беклометазон дипропионат, могат да бъдат подложени на особен риск. Ситуации, които потенциално могат да отключат остра надбъбречна недостатъчност включват травма, хирургична интервенция, инфекция или всяко бързо понижаване на дозата. Симптоматиката обикновено е неясна и може да включва анорексия, абдоминална болка, загуба на тегло, уморяемост, главоболие, гадене, повръщане, хипотония, намалено степен на съзнание, хипогликемия и припадъци. При стрес или хирургична интервенция трябва да се обмисли допълнително кортикостероидно лечение.

При пациенти, които преминават от перорални към инхалаторни кортикостероиди съществува риск от намален надбъбречен резерв за значителен период от време. За тези, които са провеждали спешно лечение с високи дози кортикостероиди или продължително лечение с високи дози инхалаторен кортикостероид може също да има риск от потискане на надбъбречната функция. Възможността за тези увреждания трябва винаги да се има предвид при спешни и планови интервенции. При стрес или хирургична интервенция трябва да се обмисли допълнително системно кортикостероидно лечение. Степента на надбъбречното увреждане може да изисква съвет от специалист преди да се предприемат планови процедури.

Фостер Некстхалер трябва да се прилага с внимание при пациенти с активна или латентна белодробна туберкулоза, гъбичкова или вирусна инфекция на дихателните пътища.

Фостер Некстхалер трябва да се прилага с внимание (което може да включва и мониториране) при пациенти със сърдечна аритмия, особено при трета степен атриовентрикуларен блок, тахиаритмии (ускорен и/или неправилен пулс), идиопатична субвалвуларна аортна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, тежко сърдечно заболяване, особено остър миокарден инфаркт, исхемична болест на сърцето, конгестивна сърдечна недостатъчност, оклузивна съдова болест, особено атеросклероза, артериална хипертония и аневризма.

Необходимо е внимание при лечение на пациентите с известно или подозирано удължаване на QT интервал, вродено или лекарство – индуцирано ($QT > 0.44$ sec). Самият формотерол може да предизвика удължаване на QT интервала.

Фостер Некстхалер да се прилага с внимание при пациенти с тиреотоксикоза, захарен диабет, феохромоцитом и нелекувана хипокалиемия.

При лечение с бета2- агонисти може да възникне потенциално сериозна хипокалиемия. Особено внимание се препоръчва при пациентите с тежка астма, тъй като този ефект може да бъде потенциран от хипоксията. Хипокалиемията може да бъде потенцирана от съпътстващо лечение с други лекарства, които я индуцират, като ксантинови производни, стероиди и диуретици (виж. точка 4.5). Особено внимание се препоръчва при нестабилна астма, когато по спешност може да се прилагат бързодействащи бронходилататори. В такива случаи се препоръчва да се проследяват серумните нива на калия.

Инхалирането на формотерол може да доведе до повишаване на нивото на глюкоза в кръвта. Препоръчва се често изследване на нивата на кръвната глюкоза при пациенти с диабет.

Ако се планира анестезия с халогенирани общи анестетици, Фостер Некстхалер не трябва да се прилага най-малко 12 часа преди операцията, тъй като съществува риск от сърдечни аритмии.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да изплакват устата си обилно с вода, да направят гаргара или да мият зъбите след всяка инхалация на предписаната доза, за да се сведе до минимум рискът от орофарингеална кандидозна инфекция и дисфония.



Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Лактозата съдържа малки количества от млечни протеини, които могат да предизвикат алергични реакции. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, общ дефицит на лактаза или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Зрителни нарушения

При системно и локално приложение на кортикостероиди може да се съобщи за зрителни нарушения. Ако се получат симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, трябва да се обмисли за препращане на пациента към офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома, или редките заболявания като централна серозна хориоретинопатия (CSCR), докладвани след употреба на системни и локални кортикостероиди.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Беклометазон дипропионат претърпява много бърз метаболизъм чрез естеразни ензими. Сравнение с други кортикостероиди, метаболизмът на беклометазон дипропионат е по-малко зависим от CYP3A, затова лекарствени взаимодействия са малко вероятни; въпреки това, възможността за системни ефекти при едновременната употреба с инхибитори на CYP3A (напр. ритонавир, кобицистат) не могат да бъдат изключени. Поради това, при използването на такива лекарства, се препоръчва повишено внимание и подходящо мониториране.

Фармакодинамични взаимодействия

Пациентите с астма трябва да избягват употребата на бета блокери (вкл. капки за очи). При употреба на бета адренергични антагонисти, ефектът на формотерол ще бъде понижен или потиснат.

От друга страна, едновременната употреба с други бета адренергични лекарства може да има потенциално адитивен ефект. Поради това се налага внимание при предписването на теофилин или други бета адренергични лекарства с формотерол.

Съпътстващото лечение с хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазини, антихистаминови лекарства, инхибитори на моноаминооксидазата и трициклически антидепресанти могат да удължат QT-интервала и да повишат риска от вентрикулни аритмии.

Освен това L-допа, L-тироксин, окситоцин и алкохол могат да увредят сърдечната поносимост към β_2 -симпатомиметици.

Едновременното лечение с инхибитори на моноаминооксидазата, включително с продукти с подобни свойства като фуразолидон и прокарбазин, може да предизвика хипертензивни реакции.

Съществува повишен риск от аритмии при пациенти, подложени на анестезия с халогенирани хидрокарбонови общи анестетици.

Съпътстващото лечение с ксантинови производни, стероиди или диуретици може да потенцира възможни хипокалиемични ефекти на β_2 -агонистите (Виж т. 4.4.). Хипокалиемията може да засили предразположението към аритмии при пациенти, които са на лечение с дигиталисови глюкозиди.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет



Няма налични данни за ефекти върху фертилитета при хора. В проучвания при животни, и по-специално при плъхове, наличието на беклометазон дипропионат във високи дози в комбинацията, е бил свързан с намален фертилитет при женските животни и ембриотоксичност (виж точка 5.3).

Бременност

Няма адекватни клинични данни за приложението на Фостер Некстхалер при бременни жени. Проучвания при животни, с прилагане на беклометазон дипропионат и формотерол в комбинация, са показали данни за репродуктивна токсичност и фетотоксичност след високи дози на експозиция (виж точка 5.3). Известно е, че високи дози кортикостероиди, приложени на бременни животни, причиняват малформации в развитието на плода, включително цепка на небцето (cleft palate) и интраутеринно забавяне на растежа. Поради токолитичните действия на бета₂-симпатомиметиците, трябва да се обръща специално внимание на приложението им до раждането. Формотерол не трябва да се препоръчва за приложение при бременност, и особено към края на бременността, или по време на раждането, ако няма друга (по-безопасна) установена алтернатива.

Прилагането на Фостер Некстхалер по време на бременността трябва да се има предвид само, когато очакваните ползи надхвърлят потенциалните рискове.

Кърмене

Няма значими клинични данни за употребата на Фостер Некстхалер по време на кърмене при хора.

Въпреки, че няма данни от проучвания при животни може да се приеме, че подобно на други кортикостероиди, беклометазон дипропионат се екскретира с майчината кърма.

Не е установено дали формотерол преминава в майчиното мляко при хора, но има данни, че той се екскретира в млякото при животни.

Фостер Некстхалер трябва да се прилага при кърмещи жени, само ако очакваната полза надвишава потенциалните рискове.

Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се спре/въздържа от лечение с Фостер Некстхалер, като се има пред вид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

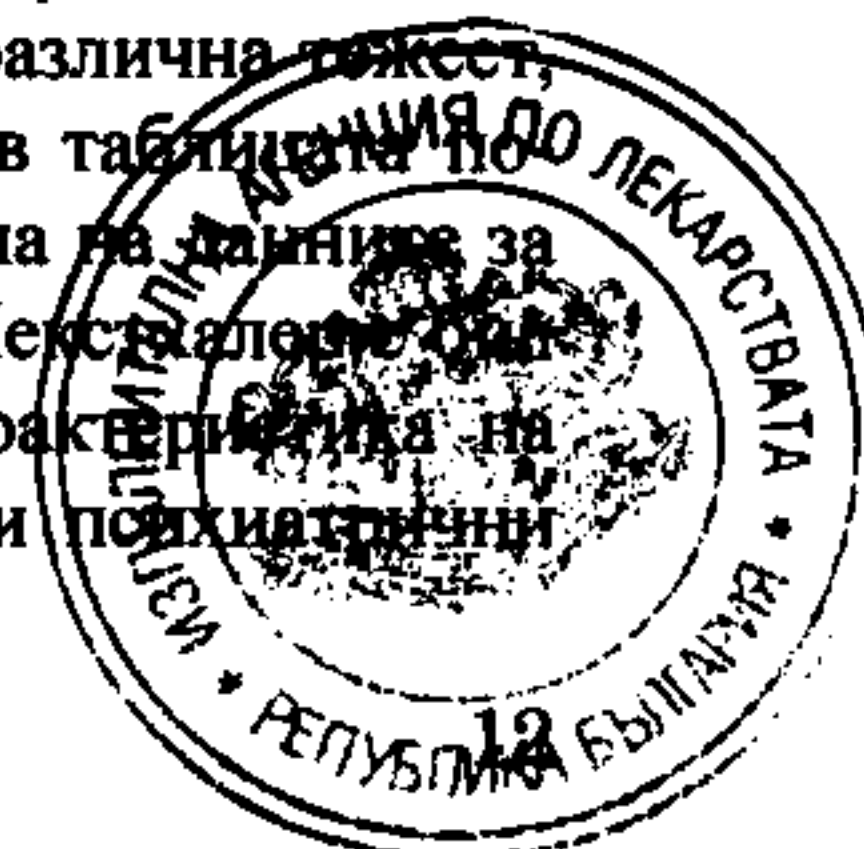
Фостер Некстхалер няма или показва пренебрежимо малко влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Треморът е най-честата нежелана реакция. В 12 - седмично клинично проучване с Фостер Некстхалер, тремор е бил наблюдаван само при най-високия дозов режим (2 инхалации дневно), появявал се е най-често в началото на лечението и е бил лек по интензитет. Нито един пациент не е прекратил участие в проучването в резултат на тремора.

Клиничен опит при пациенти с астма

Безопасността на Фостер Некстхалер е оценявана в активни и плацебо- контролирани клинични изпитвания, при които 719 пациенти на възраст 12 и повече години с астма с различна тежест, са били лекувани с лекарството. Честотата на нежеланите реакции, описани в таблицата по-долу се отнася до пациенти с астма на възраст на/и над 12 години, и е основана на данните за безопасност, получени от две пилотни клинични изпитвания, в които Фостер Некстхалер е бил прилаган за период от 8-12 седмици в дози, препоръчани в тази кратка характеристика на продукта. В клиничните изпитвания с Фостер Некстхалер не са наблюдавани психиатрични



нарушения, но те са включени в таблицата, като потенциални нежелани ефекти на фармакологичния клас инхалационни кортикостероиди.

Нежеланите ефекти, които са свързани с беклометазон дипропионат и формотерол приложени като фиксирана комбинация (Фостер Некстхалер) и като самостоятелни активни вещества са представени в таблица, разделени по система, орган, клас и честота. Според честотата на тяхната поява нежеланите реакции се делят на много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ и $< 1/1,000$) и много редки ($\leq 1/10,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Система, орган, клас	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Назофарингити	Нечести
	Орална кандидоза	Нечести
	Пневмония (при пациенти с ХОББ)	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипертриглицеридемия	Нечести
Психични нарушения	Психомоторна хиперреактивност, нарушения в съня, тревожност, депресия, агресия, промени в поведението (особено у деца)	С неизвестна честота
Зрителни нарушения	Замъглено зрение (вижте точка 4.4)	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Тремор	Чести
	Главоболие	Нечести
Сърдечни нарушения	Тахикардия	Нечести
	Синусова брадикардия	Нечести
	Ангина пекторис	Нечести
	Миокардна исхемия	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални	Възпаление на гърлото, обостряне на астмата	Нечести
	Диспнея	Нечести



нарушения	Орофарингеална болка	Нечести
	Дисфония	Нечести
	Кашлица	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Нечести
	Възбудимост	Нечести
Изследвания	Удължаване на QT-интервала на електрокардиограмата	Нечести
	Намаление на свободния кортизол в урината	Нечести
	Намаление на кортизола в кръвта	Нечести
	Повишаване на калия в кръвта	Нечести
	Повишаване на кръвната захар	Нечести
	Бавна прогресия на r-зъбеца на електрокардиограмата	Нечести

Сред наблюдаваните нежелани реакции са тремор, главоболие, тахикардия, синусова брадикардия, ангина пекторис, миокардна исхемия, удължаване на QT интервала.

От тези нежелани реакции, свързани с приложението на беклометазон дипропионат са: назофарингит, орална кандидоза, дисфония, възпаление на гърлото, намаление на свободния кортизол в урината, намаление на кортизола в кръвта, увеличение на кръвната захар.

Орални гъбични инфекции и пневмония могат да бъдат други нежелани реакции, които не са наблюдавани в клиничната практика с Фостер Некстхалер, но са типично свързвани с инхалаторното приложение на беклометазон дипропионат. По време на кортикостероидната терапия са докладвани спорадично смущения във вкуса.

За мерките, които трябва да се предприемат, за да се намали честотата на оралните гъбични инфекции, оралната кандидоза и дисфонията вижте точка 4.4.

Системните ефекти на инхалационните кортикостероиди (напр. беклометазон дипропионат) могат да се получат особено, когато се прилагат във високи дози, предписани за продължителни периоди на лечение, като те могат да включват синдром на Ситингтън, къшингоидни черти, потискане на адреналната функция, намаление в минералната плътност на костите, забавяне на растежа при деца и юноши, катаракта и глаукома (виж точка 4.4).



Допълнителни нежелани реакции, които не са наблюдавани в клиничния опит с терапевтични дози Фостер Некстхалер, но са типично свързвани с приложението на бета₂-агонисти, като формотерол, са палпитациите, предсърдното мъждене, вентрикуларни екстрасистоли, тахиаритмия, потенциално сериозна хипокалиемия и повишаване, понижаване на кръвното налягане. Безсъние, замаяване, неспокойство и тревожност са докладвани спорадично по време на терапия с инхалаторен формотерол. Формотерол може да индуцира също така мускулни крампи и миалгия.

Съобщавани са и реакции на свръхчувствителност, като обриви, уртикария, сърбежи и еритема и едема на окото, лицето, устните.

Както при другите инхалационни терапии, може да се получи и парадоксален бронхоспазъм с незабавно увеличение на хриповете, кашлицата и задуха след прилагане на дозата (виж точка 4.4).

Педиатрична популация

Наличните фармакокинетични данни не подкрепят безопасността на Фостер Некстхалер при деца на възраст 5-11 години. Съществува ограничена клинична информация при юноши на 12 - 17 годишна възраст (вижте т. 4.2, 5.1 и 5.2). В 12- седмично рандомизирано клинично проучване при възрастни и юноши, 162 юноши на възраст от 12 до 17 години, страдащи от умерено изразена форма на астма са получавали Фостер Некстхалер, или съответстващата форма от разтвор под налягане за инхалация, 1 или 2 инхалации дневно. Честотата, типа и тежестта на нежеланите реакции не са били различни при юношите, в сравнение с възрастните пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. «Дамян Груев» №8;

1303 София;

Тел: +3598903417; Уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Най-високата препоръчителна доза за еднократно приложение от Фостер Некстхалер е 2 инхалации. Четири кумулативни инхалации от Фостер Некстхалер (общо беклометазон дипропионат 400 микрограма, формотерол 24 микрограма, приложени в еднократна доза) са били проучвани при астматични пациенти. Кумулативното лечение не е причинило абнормен и клинично значим ефект върху жизнените функции. Не са били наблюдавани никакви сериозни или тежки нежелани реакции (виж точка 4.8).

При пациенти с астма са проучвани ефектите на инхалирани дози от Фостер Некстхалер, които съответстват на 12 кумулативни дози (общо беклометазон дипропионат 1200 микрограма, формотерол 72 микрограма). Кумулативното лечение не предизвиква абнормни ефекти върху жизнените функции. Не са наблюдавани нито сериозни, нито тежки нежелани събития.

Предозирането с формотерол може да доведе до ефекти, характерни за бета₂-адренергичните агонисти: гадене, повръщане, главоболие, тремор, сънливост, палпитации, тахикардия, вентрикулни аритмии, удължаване на QT интервала, метаболитна ацидоза, хипокалиемия, хипергликемия.



В случаите на предозиране на формотерол е показано поддържащо и симптоматично лечение. Сериозните случаи трябва да се хоспитализират. Трябва да се обмисли приложението на кардиоселективни бета-адренергични блокери, но само в краен случай, защото употребата им може да провокира бронхоспазм. Необходимо е да се проследят нивата на калий в серума.

Острото инхалационно предозиране на беклометазон дипропионат може да доведе до временно подтискане на надбъбречната функция. Това не налага непременно спешна помощ, тъй като изследванията върху нивата на плазмения кортизол показват, че адреналната функция се възстановява за няколко дни. При тези пациенти лечението трябва продължи с доза, достатъчна за контрол на астмата.

Хроничното предозиране на инхалаторен беклометазон дипропионат води до риск от подтискане на надбъбречните жлези (вж. точка 4.4.). Може да се появи необходимост от проследяване на надбъбречната функция. Лечението трябва да продължи с доза, достатъчна за контрол върху астмата.

Еднократни дози от Фостер НекстХалер до 800 микрограма беклометазон дипропионат, 48 микрограма формотерол (надвишаващи терапевтичната доза) са обикновено безопасни и се понасят добре.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Адренергици и други лекарства за лечение на обструктивни белодробни заболявания
АТС код: R03 AK08.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Фостер Некстхалер съдържа беклометазон дипропионат и формотерол под формата на прах, който се приема като екстрафин аерозол със средни размери на частиците от 1.4-1.5 микрометра (mass median aerodynamic diameter (MMAD)). Средностатистически, аерозолните частици на Фостер Некстхалер са много по-малки, отколкото частиците, освобождавани от не-екстрафините лекарствени форми.

Проучване върху разпределението на радио белязано лекарство при възрастни астматици е показало, че голяма част от лекарството (оценена на 42% от номиналната доза) се отлага в белите дробове, с хомогенна депозиция през въздушните пътища. Тези характеристики на доставянето подкрепят употребата на ниска доза от кортикостероид с подобрени локални фармакодинамични ефекти, които са показали, че са еквивалентни на съответстващата доза разтвор под налягане за инхалация (виж *Клиничен опит*).

Двете активни вещества на Фостер Некстхалер притежават различен механизъм на действие. Подобно на ефектите при други комбинации от инхалаторни кортикостероиди и бета₂-агонисти, тази комбинация показва адитивни ефекти по отношение на намаляване на обострянето на астмата.

Беклометазон дипропионат

Беклометазон дипропионат, приложен инхалационно в препоръчаните дози притежава глюкокортикоидно противовъзпалително действие в белите дробове, което води до намаляване на симптомите и обострянето на астмата, с по-малко нежелани ефекти, отколкото при системно приложение.



Формотерол

Формотерол е селективен бета₂-адренергичен агонист, който предизвиква релаксация на бронхиалната гладка мускулатура при пациенти с обратима обструкция на дихателните пътища. Бронходилатиращият ефект настъпва бързо до 1-3 минути след инхалиране, а продължителността на ефекта след приложение на еднократна доза е 12 часа.

Клиничен опит

Ефикасността на двете активни вещества на Фостер Некстхалер прах за инхалация е била оценявана при пациенти със средна до тежка персистираща астма, в три различни клинични изпитвания, и сравнявана с тази на разтвора под налягане за инхалация 100 micrograms/6 micrograms. Като цяло, ефикасността в клиничната практика на двата инхалатора се очаква да бъде еквивалентна и при двете възможности за дозиране от една или две инхалации дневно.

В едно проучване, първична крайна цел е била оценка на ефикасността на кортикостероидния компонент върху бронходилатацията (FEV₁ преди приемане на дозата). Клинично значимо подобрене на FEV₁ от момента преди дозата, е било наблюдавано при 696 пациенти с умерена до тежка симптоматична астма в края на 3 месечен период на лечение, в сравнение с началните стойности, при прием на 1 инхалация дневно и 2 инхалации дневно и при двете лекарствени форми. Наблюдавано е средно увеличение от поне 250 mL. И при двете дози не е имало клинично значима разлика във FEV₁ от момента преди дозата, между лекарствените форми Фостер Некстхалер прах за инхалация и Фостер разтвор за инхалация под налягане. Значителни стойности на доза - отговор са наблюдавани за сутрешния PEF. Не е достигната статистическа значимост за кривата доза - отговор при FEV₁ преди приемане на дозата. При сравнение на началните нива с тези към края на лечебния период, е наблюдавано значително подобрене в измерваните показатели за контрол на астмата, като сума от сутрешните и вечерни симптоми на астмата и процент на дните без симптоми, особено при двете високи дози и за двете лекарствени форми.

Във второто проучване, главната цел е оценка на ефикасността на дълго действащият бета₂-агонист във Фостер Некстхалер. В това проучване е измервана бронходилатацията от началото до 12^{та} час след приложението на еднократна доза, чрез серийни спирометрични оценки на FEV₁ (FEV₁ AUC при поне 80% от времето на действие на формотерол). Фостер Некстхалер една инхалация и 4 инхалации на двете активни съставки значително подобрява FEV₁ AUC₀₋₁₂, в сравнение с плацебо. И двете дози от Фостер Некстхалер прах за инхалация не са били по-малко ефективни от съответната доза на лекарството, приета под формата на разтвор под налягане за инхалация. И при двете лекарствени форми е измерен статистически значим доза - отговор между ниската и високата дози.

В трето проучване, след 4 седмичен отворен период с беклометазон дипропионат/формотерол, прилаган под форма на разтвор под налягане за инхалация, като фиксирана комбинация в доза от 1 инхалация/дневно, 755 контролирани пациенти с астма са били рандомизирани до 8 седмично лечение със същия инхалатор, или с Фостер Некстхалер прах за инхалация, или с беклометазон дипропионат 100 микрограма/доза прах за инхалация. Всички лекарствени форми са прилагани под форма на 1 инхалация/дневно. Първична цел е била проследяване на промяната в средните стойности на сутрешния експираторен поток (PEF) от началното ниво в продължение на целия период на приложение. След 8 седмично лечение, не е наблюдавана разлика в първичните крайни цели между двете комбинирани лекарствени форми, като и двата инхалатора са били със значително по-добри резултати, отколкото монотерапията с беклометазон дипропионат. Не са открити разлики между двете форми комбинирани инхалатори, по отношение на симптоми, като резултати от валидизираната скала за контрол на астмата и брой на дните без спасяваща (rescue-free) терапия.



Проведено е едно отворено, плацебо контролирано проучване, което да докаже, че инспираторния поток, който може да бъде генериран през инхалатора Некстхалер, не се влияе от възрастта на пациента, заболяването му и тежестта на заболяването, следователно активация и доставяне на лекарството от инхалатора може да се постигне при всички пациенти. Първична крайна цел е бил определяне на процента от пациенти във всяка възрастова и пациентска група с определено заболяване, който е могъл да активира инхалатора. В проучването са участвали 89 пациенти на възраст от 5 до 84 години, включително астматици с умерена и тежка форма на астма ($FEV_1 > 60\%$ и $\leq 60\%$, респективно), и пациенти с умерена и тежка ХОББ (хронична обструктивна белодробна болест) ($FEV_1 \geq 50\%$ и $< 50\%$ респективно). Всички пациенти без значение на възрастта, заболяването и тежестта на заболяването са били способни да генерират достатъчен инспираторен поток, за да активират инхалатора Некстхалер.

Посредством оценка на профила на вдишване при използване на Фостер Некстхалер от пациенти с умерена до тежка форма на ХОББ, проведена в допълнително отворено плацебо контролирано проучване, е установено, че независимо от степента на функционално ограничение пациентите са били в състояние да активират и да използват ефективно устройството.

Педиатрична популация

Има много ограничени клинични данни за употребата на Фостер Некстхалер при деца на възраст 5-11 години. В сравнение с еквивалентна доза от свободна комбинация от разрешени за употреба лекарствени продукти, съдържащи беклометазон дипропионат безводен (BDP) и формотерол (FF), прилагането на единична доза от експерименталната форма на фиксираната комбинация, съдържаща същите екстрафини активни съставки като Фостер Некстхалер, но с използване на по-ниска дозова форма (50 микрограма BDP и 6 микрограма FF), е довело до значително по-висока системна бионаличност и за двата компонента от комбинацията (вж. точка 5.2).

Тази по-висока системна бионаличност се свързва със статистически значимо понижение на плазмения калий (точкова оценка 0,94, 95% CI [0,92; 0,96]) и увеличаване на осреднения сърдечен ритъм (точка 1,06, 95% CI [1,01; 1,10]). Освен това, е наблюдавана тенденция към потискане на кортизола и повишаване на стойностите на глюкозата в урината при деца от тестовата група, в сравнение с референтното лечение.

При юношите е получена само ограничена информация.

В тримесечно, рандомизирано клинично проучване, 162 пациента на възраст 12 – 17 години с диагноза умерена до тежка астма са получавали или Фостер Некстхалер прах за инхалация, или съответната форма от разтвор под налягане за инхалация, в доза 1 или 2 инхалации/дневно. Промените в FEV_1 (преди дозата) в края на лечението са били по-големи при юношите, сравнение с тази при възрастните.

За информация за употреба в педиатричната практика, вижте също точки 4.2, 4.8 и 5.2.

5.2 Фармакокинетични свойства

Беклометазон дипропионат

Беклометазон дипропионат е пред-лекарство (pro-drug) със слаб афинитет на свързване с глюкокортикоидния рецептор. Веществото се хидролизира чрез естеразните ензими до активен метаболит - беклометазон-17-монопропионат, който притежава по-силен противовъзпалителен ефект в сравнение с беклометазон дипропионат.

Абсорбция, разпределение и метаболизъм

Инхалираният беклометазон дипропионат се абсорбира бързо през белите дробове. Преди абсорбцията се извършва значителна трансформация до активния му метаболит беклометазон-17-монопропионат.



17-монопропионат, посредством естеразни ензими, локализирани в повечето тъкани. Резорбцията на приетата доза в белите дробове (36 %) и в гастроинтестиналния тракт повишава системната бионаличност на активния метаболит. Бионаличността на приетата доза беклометазон дипропионат е пренебрежимо ниска. Установено е, обаче че пресистемното превръщане на веществото в активен метаболит представлява 41% от дозата, резорбирана като активен метаболит. С повишаване на инхалационната доза се наблюдава линейна зависимост в системните ефекти. Абсолютната бионаличност след инхалация, изразени като процент от общата доза, е около 2% за непроменения беклометазон дипропионат и около 62% за метаболита беклометазон-17-монопропионат.

След интравенозно приложение, беклометазон дипропионат и неговия активен метаболит показват висок плазмен клирънс (съответно 150 и 120L/h), с малък обем разпределение за беклометазон дипропионат (20L) при стационарно състояние и с по-високо тъканно разпределение за неговия активен метаболит (424L). Активният метаболит беклометазон-17-монопропионат съставлява около 82% от общите метаболити на беклометазон дипропионат.

Свързването с плазмените протеини е умерено високо.

Екскреция

Екскрецията с фекалиите е главният път за елиминиране на беклометазон дипропионат, главно като полярнен метаболит. Бъбречната екскреция на беклометазон дипропионат и на неговите метаболити е пренебрежимо ниска. Времето на полуживот е 0.5 h за беклометазон дипропионат и 2.7 h и за беклометазон-17-монопропионат.

Специални групи пациенти

Не е проучена фармакокинетиката на беклометазон дипропионат при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Тъй като беклометазон дипропионат претърпява много бърз метаболизъм до по- полярните продукти беклометазон-21-монопропионат, беклометазон-17-монопропионат и беклометазон чрез естеразните ензими в интестиналната течност, серума, белите дробове и черния дроб, при чернодробно увреждане не се очакват промени фармакокинетиката и профила на безопасност на беклометазон дипропионат.

Тъй като беклометазон дипропионат или негови метаболити не са открити в урината, не се наблюдава повишаване на системната експозиция при пациенти с бъбречни увреждания.

Формотерол

Абсорбция и разпределение

След инхалация, формотерол се резорбира както от белите дробове така и от гастроинтестиналния тракт. Фракцията от инхалираната доза, която се поглъща след приложение с многодозовия инхалатор (MDI) може да варира от 60% до 90%. Най-малко 65% от приетата доза се абсорбира чрез гастроинтестиналния тракт. Максимални плазмени концентрации на непромененото лекарство са измерени от 0.5 до 1 h след перорално приложение. Свързването с плазмените протеини на формотерол е 61 - 64%, като 34% се свързват с албумина. Няма установена сатурация в свързването с плазмените протеини в концентрационните интервали, постигнати с терапевтични дози. Елиминационният полуживот след перорално приложение е 2 - 3 часа. След инхалация на доза от 12 до 96 микрограма формотерол фумарат се наблюдава линейна абсорбция.

Метаболизъм

Формотерол се метаболизира във висока степен, като основните метаболитни пътища включват директна конюгация на фенолната хидроксилна група. Конюгатът на глюкуроновата киселина е неактивен. Вторият главен път включва О-деметиране, последвано от конюгация на фенолната 2'- хидроксилна група. Изоензимите на цитохром Р450 - CYP2D6 и CYP2C9 са включени в О-деметирането на формотерол. Черният дроб е основното място за метаболизъм. В терапевтични концентрации, формотерол не инхибира ензимите на CYP450.



Екскреция

При еднократна инхалаторна доза в диапазона 12 – 96 микрограма, приложена като сух прах за инхалация, кумулативната бъбречна екскреция на формотерол се повишава в линейна зависимост. Средно 8% и 25% от дозата се екскретира съответно като непроменен и общ формотерол. След инхалация на еднократна доза 120 микрограма от 12 здрави доброволци, на база на измерените плазмени концентрации е определен елиминационен полуживот от 10 h. (R,R)- и (S,S)- енантиомерите представляват, съответно около 40% и 60% от непромененото лекарство в урината. Пропорционалното съотношение между двата енантиомера остава постоянно при проучваните дози, като няма данни за кумулиране на който и да е от енантиомерите след продължително дозиране.

След перорално приложение на 40 до 80 микрограма формотерол върху здрави доброволци, 6% до 10% от дозата е открита в урината под формата на непроменено лекарство, а до 8% от дозата се отделя под формата на глюкуронид.

Общо 67% от пероралната доза формотерол се екскретира чрез урината (главно под форма на метаболити), а останалата част с фекалиите. Бъбречният клирънс на формотерол е 150 ml/min.

Специални групи пациенти

Пациенти с чернодробни/ бъбречни заболявания: фармакокинетиката на формотерол не е проучвана при пациенти с чернодробни или бъбречни заболявания.

Педиатрична популация

Във фармакокинетични проучвания с еднократна доза при деца с астма на възраст 5-11 години, две експериментални педиатрични лекарствени форми с фиксирана доза, съдържащи същите екстрафини активни съставки като Фостер Некстхалер, но при използване на по-ниски дози (A: 50 микрограма BDP и 6 микрограма FF = 50/6 ; B: 35 микрограма BDP и 4 микрограма FF = 35/4), са сравнени с еквивалентни дози от свободна комбинация от разрешени за употреба лекарствени продукти, съдържащи беклометазон дипропионат безводен (BDP) и формотерол (FF). Определяна е само системната експозиция, при отсъствието на тест с активен въглен, като мярка за безопасност. В сравнение със свободната комбинация, фиксираната комбинация на беклометазон дипропионат безводен (BDP) и формотерол (FF) 50/6 микрограма, е довела до по-голяма системна експозиция (AUC_{0t}) и пикови концентрации (C_{max}) на всичките три анализирани вещества: основното съединение BDP, активният метаболит беклометазон-17-монопропионат (B17MP) и формотерол. Последващото намаляване на дозата с около 30% (беклометазон дипропионат безводен (BDP) и формотерол (FF) BDP / FF 35/4 микрограма), все още води до значително по-висок AUC_{0t} на активния метаболит B17MP (точков оценител 152,5, 90% CI [141,1 164,8]), както и на активното вещество BDP (точков оценител 188,6; 90% CI [163,8 217,1]). AUC₀ на формотерол е било в рамките на C_{max}, леко надвишаваща диапазона на биоеквивалентност от 80-125%.

Клиничен опит

Ефектите от системна експозиция на комбинацията от беклометазон дипропионат и формотерол са сравнявани с тези на отделните вещества. Няма данни за фармакокинетични или фармакодинамични (системни) взаимодействия между беклометазон дипропионат и формотерол.

Фармакокинетиката на Фостер Некстхалер прах за инхалация е била сравнена с тази на съответстващия разтвор под налягане за инхалация. Анализът на стероидния компонент се фокусира върху беклометазон -17-монопропионат, главният активен метаболит на беклометазон дипропионат.

Системната абсорбция и метаболизъм на беклометазон дипропионат са бързи, достигната 5 минути след прием на дозата и при двете форми, като стойността на C_{max} е по-висока при Фостер Некстхалер прах за инхалация (+ 68 %). AUC_t е около 3 пъти по-висока при инхалация на Фостер Некстхалер, в сравнение с разтвора за инхалация под налягане. C_{max} за беклометазон-17-монопропионат, главният активен метаболит, представляващ около 92% от



общите метаболити в кръвта, се достига средно след около 30 минути при използване на устройството Некстхалер, и след 15 минути при употреба на разтвор за инхалация под налягане.

Плазмените концентрации на беклометазон-17-монопропионат са по-ниски след инхалиране на прах за инхалация ($C_{\max}$ -49% и AUC_t - 29%), в сравнение с тези на разтвора под налягане за инхалация. След инхалиране на Фостер Некстхалер, максималната концентрация ($C_{\max}$) на формотерол е достигната до 5-тата минута и е по-висока (+ 47 %) при приложение на праха за инхалация; площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC_t) е сравнима при двете лекарствени форми.

В едно проучване е изследвано относителното доставяне до белите дробове; за да се изключи абсорбция на лекарството от гастро-интестиналния тракт е прилаган активен въглен, а за референтния продукт (разтвор под налягане за инхалация) е прилагано устройството AeroChamber Plus®. В тази постановка, инхалаторът Некстхалер и разтворът под налягане за инхалация са показали еквивалентност по отношение на показателя AUC_t , както за беклометазон-17-монопропионат, така и за формотерол (съотношението прах за инхалация/разтвор под налягане за инхалация и 90% доверителни интервали са били в рамките на 80-125%); $C_{\max}$ на беклометазон-17-монопропионат е била по-ниска (-38%) след инхалация от инхалатора Некстхалер.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не клиничните данни за отделните компоненти на Фостер Некстхалер не показват особен риск за хора, основано на конвенционалните проучвания за фармакологична безопасност и за токсичност при многократно приложение. Профилът на токсичност на комбинацията отразява този на индивидуалните компоненти, без повишаване на токсичността или неочаквани ефекти.

Проучвания върху репродуктивната токсичност при плъхове показват дозо - зависими ефекти. Комбинацията е свързана с понижаване на женската фертилност и ембриофетална токсичност. Известно е, че високите дози кортикостероиди, приложени на бременни животни причиняват аномалии в развитието на плода, включително цепка на небцето и интраутеринно забавяне на растежа. Вероятно ефектите, наблюдавани при приложение на комбинацията беклометазон дипропионат/формотерол се дължат на беклометазон дипропионат. Тези ефекти са наблюдавани само при високи концентрации на активния метаболит беклометазон-17-монопропионат (200 пъти над очакваните плазмени нива при пациенти). При проучванията с експериментални животни е наблюдавана увеличена продължителност на бременността и раждането – ефект, който най - вероятно се дължи на известните токолитични свойства на бета2-симпатикомиметиците. Тези ефекти, обаче са установени при нива на формотерол в майчината плазма, които са по- ниски от очакваните при пациенти, лекувани с Фостер Некстхалер.

Проучвания върху генотоксичността, проведени с комбинацията беклометазон дипропионат /формотерол не са показали мутагенен потенциал. Не са провеждани проучвания за канцерогенност с предложената комбинация. Данни от експерименти с животни обаче показват, че двете вещества не предполагат потенциален риск от проява на канцерогенност при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1 Списък на помощните вещества



Лактоза монохидрат (съдържа малко количество млечни протеини), магнезиев стеарат.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

След първо отваряне на плика, лекарственият продукт трябва да се използва за 6 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от влага.

Предпазния плик с инхалатора да се отваря непосредствено преди първата му употреба.

Преди първото отваряне на пликчето:

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

След отваряне на плика:

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всеки картонена опаковка съдържа 1, 2 или 3 устройства Некстхалер, съдържащи 1,50 g или 2,22 g прах за инхалация за доставяне респективно на 120 инхалации или на 180 инхалации. Всеки инхалатор се предлага в термично запечатан предпазен плик от PET/Al/PE (*Полиетилен терефталат/ Алуминий/ Полиетилен (Polyethylene Terephthalate/Aluminium/ Polyethylene)* или PA/Al/PE (*Полиамид/ Алуминий/Полиетилен (Polyamide/Aluminium/Polyethylene)*).

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Фостер Некстхалер е мулти-дозово устройство за инхалация. Устройството се състои от кутия с екранче, което показва броя на дозите, които са останали, и капаче. При отваряне на капачето (движещо брояча на дозите), се отваря и мундшука, през който се извършва инхалирането на лекарството. Долната част на кутията и мундшука са от акрилонитил бутадиен стирен (*acrylonitrile butadiene styrene*), а капачето е от полипропилен.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma - Италия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20130106



9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване на употреба: 11.03.2013 г.

Дата на подновяване на разрешението за употреба: 18.08.2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли, 2024.

