

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FOSTER 100/6 micrograme pe doză soluție de inhalat presurizată

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză măsurată conține:

Dipropionat de beclometazonă 100 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 6 micrograme.

Acesta este echivalentul unei doze (din inhalator) de dipropionat de beclometazonă de 84,6 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 5,0 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție de inhalat presurizată incoloră spre gălbui.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### ASTM BRONȘIC

Foster este indicat în tratamentul de fond al astmului bronșic atunci când utilizarea unei combinații (glucocorticoid inhalator și agonist beta-2 adrenergic cu durată lungă de acțiune) este adecvată:

- pacienți care nu au răspuns corespunzător la tratamentul cu glucocorticoid inhalator și agonist beta-2 adrenergic cu durată scurtă de acțiune administrat la nevoie sau
- pacienți care au răspuns deja corespunzător la tratamentul cu glucocorticoid inhalator și agonist beta-2 adrenergic cu durată lungă de acțiune.

##### BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ (BPOC)

Tratamentul simptomatic al pacienților cu BPOC severă (VEMS < 50 % din valoarea normală prezisă) și antecedente de exacerbări repetate la pacienți care prezintă simptome semnificative în pofida terapiei cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Foster se administrează pe cale inhalatorie.

##### ASTM BRONȘIC

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 i 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 la un pacient se trece 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.

Există două abordări terapeutice:

**A.Terapia de întreținere:** FOSTER se administrează periodic, ca tratament de întreținere, care se poate asocia, la nevoie cu un bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune.

**B. Terapia de întreținere și de ameliorare a simptomelor:** FOSTER se administrează periodic, ca tratament de întreținere, și, la nevoie, pentru controlul simptomatologiei.

#### **A.Terapia de întreținere**

Pacienții trebuie sfătuiți să aibă mereu la îndemână un bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune pentru a-l utiliza în situațiile de urgență.

#### ***Dozele recomandate pentru adulți cu vârsta de 18 ani și peste***

Un puf sau două pufuri de două ori pe zi.

Doza maximă zilnică este de 4 pufuri

#### **B. Terapia de întreținere și de ameliorare a simptomelor**

Pacienții primesc o doză zilnică de întreținere de FOSTER și în plus, pot lua FOSTER la nevoie, în funcție de simptomatologie. Pacienții trebuie sfătuiți să aibă mereu la îndemână FOSTER pentru a-l utiliza în situațiile de urgență.

Terapia de întreținere și de ameliorare a simptomelor cu FOSTER trebuie luată în considerare, în special, în cazul pacienților cu:

- astm bronșic care nu poate fi controlat în mod adecvat și care necesită frecvent medicație de urgență;
- antecedente de exacerbări ale astmului bronșic și care au necesitat intervenție medicală.

Este necesară monitorizarea atentă a reacțiilor adverse dependente de doză la pacienții care utilizează un număr mare de doze inhalatorii, la nevoie.

#### **Dozele recomandate pentru adulți cu vârsta de 18 ani și peste**

Doza de întreținere recomandată este de un puf de două ori pe zi, (administrată una dimineața și una seara).

Pacientul trebuie să își administreze un puf suplimentar, la nevoie, în funcție de simptomatologie.

Dacă simptomele persistă după câteva minute, trebuie administrat încă un puf.

#### **Doza maxima zilnică este de 8 pufuri.**

Pacienții care necesită utilizarea zilnică frecventă a inhalatorului pentru situații de urgență sunt sfătuiți să se adreseze neapărat medicului. Ei trebuie reevaluați și terapia lor de întreținere trebuie reconsiderată.

#### ***Dozele recomandate pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani***

**Siguranța și eficacitatea pentru Foster la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite încă. Există date privind utilizarea Foster la copii cu vârsta între 5 și 11 ani, și adolescenți cu vârsta între 12 și 17 ani și sunt descrise la punctul 4.8, 5.1. și 5.2, dar nu se poate face o recomandare cu privire la doze.**

Pacienții trebuie reevaluați periodic de 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 cu administrare inhalatorie.

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

## **BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ (BPOC)**

### ***Dozele recomandate pentru adulți cu vârsta de 18 ani și peste***

Două pufuri de două ori pe zi.

### **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)

### **Instrucțiuni de administrare a medicamentului**

Pacienții trebuie să fie instruiți în legătură cu modul corect de utilizare a inhalatorului de către medic sau personalul medical. 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.

Foster este prevăzut cu un contor pe partea din spate a inhalatorului, care arată câte doze au mai rămas. Pentru flacoanele presurizate cu 120 doze, de fiecare dată când pacientul apasă pe recipient se eliberează o doză de soluție, iar contorul scade o unitate.

Pentru flaconul presurizat cu 180 doze, de fiecare dată când pacientul apasă pe flaconul presurizat se eliberează doză de soluție, iar contorul se rotește puțin; numărul de doze rămase este afișat în intervale de 20.

Pacienții trebuie sfătuiți să nu scape inhalatorul pe jos, deoarece acest lucru poate duce la scăderea numărului afișat de contor.

### **Testarea inhalatorului**

Înainte de a utiliza inhalatorul pentru prima dată sau dacă nu a fost folosit timp de 14 zile sau mai mult, pacientul trebuie să elibereze o doză în aer pentru a asigura funcționarea corectă a inhalatorului. După testarea inhalatorului pentru prima dată contorul trebuie să arate 120 sau 180. În timpul inhalării, de câte ori este posibil, pacientul trebuie să stea așezat sau în picioare.

### **Utilizarea inhalatorului**

1. pacientul trebuie să scoată capacul de protecție de pe piesa bucală și se verifică dacă aceasta este curată, fără praf sau alte particule străine.
2. Pacientul trebuie să expire cât mai încet și mai profund.
3. Pacientul trebuie să țină inhalatorul în poziție verticală și se plasează piesa bucală în gură, strângând buzele în jurul acesteia, fără a mușca piesa bucală.
4. În același timp, pacientul trebuie să inspire încet și adânc pe gură. După începerea inspirului, pacientul trebuie să se apese partea superioară a inhalatorului pentru eliberarea dozei.
5. Pacientul trebuie să își țină respirația atât timp cât este posibil, se scoate din gură piesa bucală și se expiră încet. Pacientul nu trebuie să expire în inhalator.

Pentru o a doua administrare, pacientul trebuie să mențină 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:** pacientul nu trebuie să efectueze etapele 2 – 5 foarte repede.

După utilizare, pacientul trebuie să închidă inhalatorul cu capacul din plastic și să verifice contorul.

Pacientul trebuie sfătuit să ia un inhalator nou atunci când contorul sau indicatorul indică numărul 20. Pacienții trebuie să înceteze folosirea inhalatorului atunci când contorul indică 0 deoarece dozele rămase în inhalator este posibil să nu fie suficiente.

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 arătătoare 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).

#### Curățarea

Pacienții trebuie sfătuiți să citească cu atenție Prospectul pentru pacient pentru instrucțiuni privind curățarea. Pentru o curățare obișnuită a inhalatorului, pacienții trebuie să îndepărteze capacul protector și să curețe piesa bucală cu o bucată de pânză uscată. Pentru curățarea piesei bucale pacienții nu trebuie să scoată flaconul presurizat din dispozitivul de inhalat și nu trebuie să utilizeze apă sau alte lichide.

Pacienții care nu pot sincroniza inhalarea aerosolilor cu inspirul pot să utilizeze un dispozitiv de tip spacer AeroChamber Plus<sup>®</sup>. Pacienții trebuie instruiți de către medicul curant sau farmacist 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 medicamentului de inhalat în plămâni. La pacienții care utilizează AeroChamber Plus<sup>®</sup> aceasta se poate realiza printr-un inspir continuu, lent și profund prin dispozitivul de tip spacer, fără nici un decalaj între apăsare și inhalare.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate cunoscută la dipropionat de beclometazonă, fumarat de formoterol dihidrat sau la oricare dintre excipienți.

### **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 (bătăi cardiace accelerate și/sau neregulate), stenoză aortică subvalvulară idiopatică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, boală cardiacă severă, în special infarct miocardic acut, boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă congestivă, boală vasculară ocluzivă, arterioscleroză, hipertensiune arterială sau anevrism.

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

Formoterolul poate induce prelungirea intervalului QT.

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

Tratamentul cu beta2-agoniști poate determina hipokaliemie posibil cu evoluție gravă. Se recomandă precauții speciale în caz de astm bronșic sever, deoarece acest efect poate fi potențat de hipoxie.

Hipokaliemia poate fi potențată și de tratamentul concomitent cu alte medicamente care pot induce hipokaliemie, 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 „de urgență”. 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 întrerupt brusc.

În cazul în care pacienții consideră că tratamentul nu este eficace, se recomandă solicitarea de asistență medicală. Necesitatea utilizării unor doze mai mari de bronhodilatatoare pentru situații “de urgență” 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 perioade de exacerbare a bolii sau dacă suferă de astm bronșic în stare de agravare sau deteriorare acută. Reacțiile adverse grave datorate astmului bronșic și exacerbările acestuia pot să apară în timpul tratamentului cu Foster. 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 scurtarea respirației. 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, fie FOSTER (pentru pacienții care utilizează FOSTER ca terapie de întreținere și de ameliorare) sau un alt bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune (pentru pacienții care utilizează FOSTER doar ca terapie de întreținere).

Pacienții trebuie sfătuiți să utilizeze Foster zilnic conform recomandărilor, chiar și atunci când sunt asimptomatici. Terapia de ameliorare cu FOSTER trebuie inițiată ca răspuns la simptomatologia astmului bronșic, dar nu în scopul utilizării profilactice, de exemplu înainte de un efort fizic. Pentru aceasta se recomandă utilizarea separată a unui bronhodilatator cu acțiune rapidă.

După obținerea controlului simptomelor de astm bronșic, trebuie să se ia în considerare reducerea treptată a dozei de Foster. Evaluarea periodică a pacienților pe parcursul scăderii treptate a dozei este importantă. Trebuie să se utilizeze doza minimă eficace de Foster (vezi 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, trăsături de tip Cushing, supresie suprarenaliană, 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).

**De aceea, este important ca pacientul să fie examinat periodic, iar doza de corticosteroid inhalator să fie scăzută până la doza minimă care permite controlul eficace al simptomelor.**

Datele privind farmacocinetica 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 din plămâni crește; cu toate acestea, deoarece expunerea sistemică totală la dipropionatul de beclometazonă și metaboliții săi

active nu se modifică, nu există o creștere a riscului de apariție a efectelor sistemice în cazul utilizării Foster cu ajutorul dispozitivului Aerochamber Plus®.

Tratamentul prelungit cu doze mari de corticosteroizi administrați inhalator poate determina supresie suprarenaliană și insuficiență suprarenaliană acută. Pacienții cu vârsta sub 16 ani care utilizează/inhalează 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 traumatismele, 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 crize convulsive. Trebuie luată în considerare administrarea suplimentară a unui corticosteroid sistemic în timpul perioadelor de stres sau intervenții chirurgicale programate.

Este necesară precauție în cazul trecerii pacienților de la un alt tratament 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 transferați de la terapia orală la cea inhalatorie cu corticosteroizi pot prezenta în continuare, pentru o perioadă considerabilă de timp, risc de afectare a rezervei corticosuprarenale. Pacienții care

au necesitat tratament cu doze mari de corticosteroizi inhalatori pentru situații “de urgență”, 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 sfatul unui specialist înaintea procedurilor programate.

Pacienții trebuie informați asupra faptului că Foster conține o cantitate mică de alcool etilic (aproximativ 7 mg per pulverizare); cu toate acestea, la dozele recomandate cantitatea de alcool etilic este neglijabilă și nu presupune risc pentru pacienți.

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.

#### Pneumonia la pacienții cu BPOC

S-a observat o creștere a incidenței pneumoniei, inclusiv a pneumoniei care necesită spitalizare, la pacienții cu BPOC care urmează tratament cu corticosteroizi administrați prin inhalare.

Există unele dovezi de creștere a riscului de pneumonie odată cu creșterea dozei de steroizi, dar această ipoteză nu a fost demonstrată în mod clar în studiile efectuate.

Nu există dovezi clinice concludente de diferențe intra-categorie în ceea ce privește anvergura riscului de pneumonie în rândul medicamentelor administrate prin inhalare care conțin corticosteroizi.

Medicii trebuie să își păstreze vigilența pentru depistarea posibilei apariții a pneumoniei la pacienții cu BPOC, deoarece caracteristicile clinice ale acestor infecții și simptomele de exacerbare a BPOC se suprapun.

Factorii de risc pentru pneumonie la pacienții cu BPOC includ fumatul în prezent, vârsta înaintată, indice de masă corporală (IMC) scăzut și BPOC severă.

#### Tulburări vizuale

Tulburările vizuale pot fi raportate la utilizarea sistemică și topică a corticosteroizilor. Dacă pacientul prezintă simptome cum ar fi vederea încețoșată sau alte tulburări vizuale, pacientul ar trebui să fie luat în considerare pentru trimiterea la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare cum ar fi chorioretinopatia seroasă centrală (CSCR) raportate după administrarea de corticosteroizi sistemici și topici.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### *Interacțiuni farmacocinetice*

Dipropionatul de beclometazonă este metabolizat foarte rapid prin intermediul esterazei. Beclometazona este mai puțin dependentă de metabolizarea CYP3A decât de alți corticosteroizi și

interacțiunile generale sunt puțin probabile; cu toate acestea, posibilitatea de efecte sistemice cu utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, ritonavir, cobicistat) nu pot fi excluse și, prin urmare, se recomandă o monitorizare adecvată cu utilizarea unor astfel de agenți.

#### ***Interacțiuni farmacodinamice***

La pacienții cu astm bronșic trebuie evitate beta-blocantele (inclusiv picăturile oftalmice). Dacă administrarea beta-blocanților este necesară, efectul formoterolului va fi redus sau anulat. Pe de altă parte, administrarea concomitentă de medicamente beta-adrenergice pot 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, fenotiazine, antihistaminice, inhibitori ai monoaminooxidazei și antidepressive 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 monoaminooxidazei, 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 xantini, steroizi sau diuretice poate potența posibilul efect hipokaliemic al beta2-agoniștilor (vezi pct.4.4). Hipokalemia poate accentua predispoziția la aritmii cardiace a pacienților tratați cu glicozide digitalice.

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

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

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.

##### **Sarcină**

Nu există date clinice relevante privind utilizarea Foster la gravide. Studiile la animale cu dipropionat de beclometazonă și formoterol în combinație au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere în urma expunerii sistemice crescute (vezi pct 5.3, Dale preclinice de siguranță). Datorită acțiunii tocolitice a medicamentelor beta2-simpatomime, în ultimul trimestru de sarcină este necesară precauție. Nu se recomandă utilizarea formoterolului în timpul sarcinii și în special în ultima parte a sarcinii sau în timpul nașterii 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.

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

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

#### **4.8 Reacții adverse**

Deoarece Foster conține dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol dihidrat, tipul și severitatea reacțiilor adverse asociate fiecărui component pot fi anticipate. Nu s-au

înregistrat cazuri de reacții adverse suplimentare în urma administrării concomitente a celor două componente.

Reacțiile adverse asociate cu dipropionatul de beclometazonă și formoterolul administrat sub formă de combinație fixă (Foster) și ca medicamente administrate individual sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe.

Frecvențele reacțiilor adverse sunt definite 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  $< 1/1000$ ), 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, Pneumonie (la pacienții cu BPOC)	Frecvente
	Gripă, infecție micotică la nivelul cavității bucale, candidoză orofaringiană și esofagiană, candidoză vulvovaginală, gastroenterită, sinuzită, rinită, pneumonie*	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	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	Hipokaliemie, 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)	Cu frecvență necunoscută*
Tulburări ale sistemului	Cefalee	Frecvente
	Tremor, amețeli	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Glaucom, cataractă	Foarte rare
	Vedere încețoșată	Cu frecvență necunoscută*



Tulburări acustice și vestibulare	Otosalpingită	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații, prelungirea intervalului QT corectat, modificări ale electrocardiografei, tahicardie, tahiaritmie, fibrilație atrială*	Mai puțin frecvente
	Extrasistole ventriculare, angină pectorală	Rare
	Fibrilație atrială	Foarte 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	Mai puțin frecvente
	Bronhospasm paradoxal	Rare
	Dispnee, exacerbarea astmului bronșic	Foarte rare
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, xerostomie, dispepsie, disfagie, senzație de arsură la nivelul buzelor, greață, disgeuzie	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit, erupții cutanate tranzitorii, hiperhidroză, urticarie	Mai puțin frecvente
	Edem angioneurotic	Rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare, mialgie  Încetinirea procesului de creștere la copii și adolescenți	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Nefrită	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edeme periferic	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 valorii cortizolului în sânge*	Mai puțin frecvente
	Creșterea tensiunii arteriale, scăderea tensiunii arteriale	Rare
	Scăderea densității osoase	Foarte rare

\*un caz de pneumonie nu foarte grav a fost raportat de un pacient tratat cu Foster într-un studiu clinic pivil la pacienți cu bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC). Alte reacții adverse observate cu Foster în studii clinice la pacienți cu bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) au fost reducerea nivelului cortizolului în sânge și fibrilație atrială.

Similar altor tratamente cu medicamente cu administrare inhalatorie, poate să apară bronhospasm paradoxal (vezi pct 4.4 “Atenționări speciale și precauții de utilizare”).

Printre reacțiile adverse observate, cele asociate în mod caracteristic utilizării formoterolului sunt: hipokaliemie, cefalee, tremor, palpitații, tuse, spasme musculare și prelungirea intervalului QTc. Reacțiile adverse asociate în mod caracteristic administrării de dipropionat de beclometazonă sunt: infecții fungice ale cavității bucale, candidoză bucală, 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 corticosteroizilor 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, de asemenea, pct 4.4).

Reacțiile de hipersensibilitate includ erupții cutanate tranzitorii, urticarie, prurit, eritem, dar poate să apară și edem la nivelul ochilor, feței, buzelor și gâtului.

#### Populația pediatrică

Într-un studiu de 12 săptămâni la pacienții adolescenți cu astm, profilul de siguranță al Foster nu a fost diferit de cel al monoterapiei cu dipropionat de beclometazonă.

Foster formularea experimentală pediatrică de beclometazonă dipropionat și fumarat de formoterol 50/6 micrograme pe doză administrat copiilor astmatici cu vârsta cuprinsă între 5-11 ani pe o perioadă de tratare de 12 săptămâni, a arătat un profil de siguranță similar cu medicamentele autorizate pe punere pe piață care conțin formoterol și beclometazonă dipropionat separate.

Cu toate acestea, aceeași formulare pediatrică a Foster 50/6 micrograme administrate copiilor astmatici cu vârste cuprinse între 5-11 ani peste 2 săptămâni nu a demonstrat non-inferioritate față de combinația liberă de formoterol și beclometazonă dipropionat privind rata de creștere a piciorului inferior.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
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](mailto:adr@anm.ro).

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### **4.9 Supradozaj**

Doze cumulate de Foster administrate inhalator de până la 12 pulverizări (total dipropionat de beclometazonă 1200 micrograme, formoterol 72 micrograme) au fost studiate la pacienții astmatici. Tratamentele cumulative nu au determinat modificări ale semnelor vitale și nici nu s-au observat reacții adverse severe sau grave.

Doze excesive de formoterol pot determina efecte caracteristice agoniștilor beta2 - adrenergici: greață, vărsături, cefalee, tremor, somnolență, palpitații, tahicardie, aritmii ventriculare, prelungirea intervalului QTc, acidoză metabolică, hipokaliemie, 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. Valorile kaliemiei trebuie monitorizate.

Inhalarea acută în exces față de dozele recomandate de dipropionat de beclometazonă poate determina supresia funcției suprarenaliene. 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 corticosuprarenalei.

Tratamentul trebuie continuat utilizând o doză suficientă pentru a controla astmul bronșic.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: adrenergice și alte medicamente pentru tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii, codul ATC: R03AK08.

#### **Mecanisme de acțiune și efecte farmacodinamice**

Foster conține dipropionat de beclometazonă și formoterol. Aceste două substanțe active au moduri de acțiune diferite. Similar celorlate combinații de corticosteroizi inhalatori și beta2-agoniști, efectele aditive se pot observa în reducerea episoadelor de exacerbare ale astmul bronșic.

#### **Dipropionat de beclometazonă**

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

#### **Formoterol**

Formoterolul este un agonist beta-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 o doză unică.

#### **Astm bronșic**

### **Eficacitatea clinică a FOSTER în terapia de întreținere**

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

Într-un studiu clinic cu durata de 24 de săptămâni, efectul Foster asupra funcției plămânilor 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 clinică a FOSTER în terapia de întreținere și ameliorare**

Într-un studiu pe grupuri paralele în care au fost incluși 1701 pacienți astmatici, pe durata a 48 de săptămâni, eficacitatea FOSTER administrat ca terapie de întreținere (un puf BID) și ca terapie de ameliorare (până la un total de 8 pufuri pe zi) a fost comparată cu FOSTER administrat ca terapie de întreținere (un puf BID) și salbutamol la nevoie, la pacienții adulți cu astm moderat sau sever necontrolat. Rezultatele au arătat că FOSTER administrat ca terapie de întreținere și ameliorare a prelungit semnificativ perioada până la prima exacerbare severă (\*) în comparație cu FOSTER administrat ca terapie de întreținere și salbutamol la nevoie ( $p < 0,001$  pentru ambele populații ITT și PP). Rata exacerbărilor severe pe pacient/an a fost redusă semnificativ în grupul de terapie de întreținere și ameliorare comparativ cu grupul de terapie cu salbutamol : 0,1476 vs 0,2239 (reducere semnificativ statistică  $p < 0,001$ ). Pacienții din grupul de terapie cu FOSTER administrat ca terapie de întreținere și ameliorare au obținut o îmbunătățire clinică semnificativă a controlului astmului. Media inhalățiilor zilnice ca terapie de ameliorare și proporția pacienților care au utilizat terapia de ameliorare a scăzut similar în ambele grupuri.

Notă \*: exacerbările severe au fost definite ca deteriorarea astmului având ca rezultat spitalizarea sau tratamentul de urgență sau administrarea de steroizi sistemici pentru mai mult de 3 zile.

Într-un alt studiu clinic, o singură doză de FOSTER 100/6 mcg a avut un efect bronhodilatator rapid și ameliorarea rapidă a simptomelor de dispnee similar cu o doză de 200 mcg de salbutamol la pacienții astmatici la care a fost utilizată metacolina pentru a induce bronhoconstricția.

### **Populația pediatrică**

Într-un studiu de 12 săptămâni la pacienții adolescenți cu astm Foster 100/6 micrograme nu a fost superior monoterapiei cu beclometazonă dipropionat, nici în ceea ce privește parametrii funcției pulmonare (variabilă primară: schimbare de la valoarea inițială în pre-doză dimineață FEV), eficacitate secundară variabile și nici de rezultat clinic.

Efectul bronhodilatator al unei singure doze de Foster formularea experimentală pediatrică de beclometazonă dipropionat și formoterol fumarat 50/6 micrograme pe doză, administrat cu Aerochamber Plus la copii astmatici cu vârste cuprinse între 5 și 11 ani, a fost evaluat în comparație cu combinația liberă de beclometazonă dipropionat și fumarat de formoterol. Non-inferioritatea Foster 50/6 față de combinația liberă a fost demonstrată în termeni de VEMS 1 mediu evaluat la 12 ore după administrarea de dimineață, deoarece limita de încredere de 95% a diferenței medii ajustate a fost -0,047L, mai mare decât limita anticipată de non-inferioritate de -0,1 L.

Foster formulare pediatrică 50/6 micrograme pe doză administrată cu Aerochamber Plus la copii astmatici cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani Foster pe parcursul a 12 săptămâni de tratament, nu a demonstrat superioritate față de monoterapia beclometazona dipropionat și nu a arătat non-inferioritate față de combinația liberă de beclometazonă dipropionat și fumarat de formoterol în ceea ce privește parametrul funcției pulmonare (variabilă primară: modificare în dimineață pre-doză VEMS 1).

### ***Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC)***

Într-un studiu realizat pe o perioadă de 48 de săptămâni, a fost evaluat efectul asupra funcției plămânilor și asupra ratei de exacerbare (definită ca numărul de cure de corticosteroizi orali și/sau cure de antibiotice și/sau spitalizări) la pacienți cu BPOC severă ( $30\% < \text{VEMS} < 50\%$ ).

Într-un studiu pivot s-a demonstrat o îmbunătățire a funcției plămânilor (obiectivul principal modificat la doza de probă VEMS (FEV1)) comparativ cu formoterol după 12 săptămâni de tratament (o creștere medie între Foster și formoterol: 69 ml) ca și la fiecare control clinic pe durata întregului tratament (48 săptămâni). Studiul a demonstrat că media exacerbărilor pe pacient/an (rata exacerbării, co-obiectiv principal) a fost statistic redusă cu Foster în comparație cu tratamentul cu formoterol (rata medie 0.80 comparativ cu 1.12 la grupul cu formoterol, rata ajustată 0.72,  $p < 0.001$ ) pe o perioadă de tratament de 48 de săptămâni la un total de 1199 pacienți cu BPOC severă. În plus, Foster a prelungit statistic semnificativ timpul până la prima exacerbare comparativ cu formoterolul. Superioritatea Foster comparativ cu formoterol a fost confirmată în termeni de rata exacerbării în subgrupurile de pacienți cărora li s-a administrat (în jur de 50 % pe fiecare braț) sau nu bromură de tiotropiu ca și medicație concomitentă).

Un alt studiu pivot, pe trei brațe, randomizat, paralel, pe 718 pacienți a confirmat superioritatea Foster versus formoterol ca modificare a dozei de probă VEMS (FEV1) la sfârșitul tratamentului (48 de săptămâni) și a demonstrat non-inferioritatea Foster comparativ cu budesonida/formoterol combinație în doză fixă la aceași parametri.

## 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 subiecți sănătoși la care s-a administrat o doză unică de Foster combinație fixă (4 pufuri a 100/6 micrograme) sau o doză unică de dipropionat de beclometazonă CFC (4 pufuri a 250 micrograme) și formoterol HFA (4 pufuri a 6 micrograme), ASC a 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 formularea CFC de dipropionat beclometazonă non-extrafină; în contrast, viteza de absorbție a fost mai rapidă (0,5 față de 2 ore) în cazul combinației fixe față de formularea CFC a dipropionatului de beclometazonă non-extrafin.

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

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

Utilizarea dispozitivului de tip spacer AeroChamber Plus<sup>®</sup> a crescut aportul în plămâni a metabolitului activ a dipropionatului de beclometazonă, beclometazonă 17-monopropionat și a formoterolului cu 41% și respectiv 45%, în comparație cu un inhalator standard în cadrul unui studiu efectuat la voluntari sănătoși. Expunerea sistemică totală a fost nemodificată pentru formoterol, redusă cu 10% pentru metabolitul activ beclometazonă-17-monopropionat și crescută pentru propionatul de beclometazonă nemodificat.

Într-un studiu care evalua depunerea pulmonară la pacienți stabili cu BPOC, voluntari sănătoși și pacienți astmatici, s-a demonstrat că o medie de 33% din doza nominală este depozitată în plămânii pacienților cu BPOC, comparativ cu 34% la pacienții sănătoși și 31% la pacienții astmatici.

Expunerea plasmatică a beclometazonei-17-monopropionat și formoterolului este comparabilă în cadrul celor trei grupuri timp de 24 de ore după prima inhalare. Expunerea totală a dipropionatului de beclometazonă a fost mai mare la pacienții cu BPOC comparativ cu pacienții astmatici sau voluntarii sănătoși.

### Populația pediatrică

Foster nu a fost bioechivalent cu o combinație liberă de dipropionat de beclometazonă extrafină și formoterol dacă a fost administrat adolescenților astmatici cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani într-un studiu farmacocinetic într-o singură doză (4 pufuri a 100/6 micrograme). Acest

rezultat a fost independent dacă a fost utilizat sau nu o camera de inhalație (Aerochamber Plus®).

Dacă nu a fost utilizată o cameră de inhalație, datele disponibile indică o concentrație plasmatică maximă a componentei de corticosteroizi inhalate din Foster în comparație cu combinația liberă (estimarea punctelor raporturilor mijloacelor geometrice ajustate pentru C<sub>max</sub> de beclometazonă 17-monopropionat [B17MP] 84,38% , 90% CI 70,22; 101,38).

Când Foster a fost utilizat cu camera de inhalație, concentrația plasmatică maximă a formoterolului a fost crescută cu aproximativ 68% în comparație cu combinația liberă (estimarea punctuală a raporturilor mijloacelor geometrice ajustate pentru C<sub>max</sub> 168.41, CI 90% 138.2; 205.2). Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor diferențe în cazul utilizării cronice.

Expunerea sistemică totală la formoterol (AUC<sub>0-t</sub>) a fost echivalentă cu cea a combinației libere, indiferent dacă a fost utilizată sau nu camera de inhalație. Pentru beclometazonă 17-monopropionat, echivalența a fost demonstrată numai atunci când nu a fost utilizată o cameră de inhalație, în timp ce CI 90% din AUC<sub>0-t</sub> a fost ușor în afara intervalului de echivalență când a fost utilizată camera de inhalație (estimarea punctuală a raporturilor mijloacelor geometrice ajustate 89,63%, CI 79,93; 100.50).

Fosterul utilizat fără cameră de inhalație la adolescenți a produs o cantitate mai mică de monopropionat de beclometazonă 17 sau o formoterolă echivalentă expunere sistemică totală (AUC<sub>0-t</sub>) în comparație cu cea observată la adulți. Mai mult decât atât, concentrațiile medii plasmatic maxime (C<sub>max</sub>) pentru ambele substanțe au fost mai mici la adolescenți decât la adulți.

Într-un studiu farmacocinetic într-o singură doză, formularea experimentală pediatrică de 50/6 micrograme pe acțiune administrată cu Aerochamber Plus® nu a fost echivalentă cu o combinație liberă de dipropionat de beclometazonă și formoterol administrat la copiii astmatici cu vârste cuprinse între 5 și 11 ani. Rezultatele studiului indică o concentrație plasmatică maximă de AUC<sub>0-t</sub> și plasmă maximă a componentei corticosteroizi inhalate de la Foster 50/6 în comparație cu combinația liberă (estimarea punctuală a raporturilor mijloacelor geometrice ajustate pentru AUC<sub>0-t</sub> monopropionat 17-beclometazonă: 81%, 90 % CI 69,7; 94,8; C<sub>max</sub>: 82%, 90% CI 70,1; 94,7). Expunerea sistemică totală la formoterol (AUC<sub>0-t</sub>) a fost echivalentă cu cea a combinației libere, în timp ce C<sub>max</sub> a fost ușor mai mică pentru Foster 50/6 în comparație cu combinația liberă (estimarea punctuală a raporturilor dintre mijloacele geometrice ajustate înseamnă 92%, 90% CI 78; 108).

### **Dipropionat de beclometazonă**

Dipropionatul de beclometazonă este un promedicament cu afinitate mică de legare de receptorii glucocorticoizilor, care este hidrolizat prin intermediul esterazelor la un metabolit activ beclometazonă-17-monopropionat, care are o activitate antiinflamatorie locală mai puternică comparativ cu promedicamentul dipropionat de beclometazonă.

### **Absorbție, distribuție și biotransformare**

Dipropionatul de beclometazonă inhalat este rapid absorbit prin plămâni; dar înainte de absorbție are loc o transformare masivă în metabolitul său activ beclometazonă-17-monopropionat prin intermediul esterazelor prezente în majoritatea țesuturilor.

Biodisponibilitatea sistemică a metabolitului activ provine din plămâni (36%) și din absorbția gastro-intestinală a dozei înghițite. Cu toate acestea, biodisponibilitatea beclometazonei administrate pe cale orală este 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 este de aproximativ 2% și 62% din doza nominală de dipropionat de beclometazonă nemodificat și, respectiv beclometazonă-17-monopropionat.

După administrarea intravenoasă, distribuția dipropionatului de beclometazonă și a metabolitului său 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 mai mare la nivelul țesuturilor pentru metabolitul său activ (424 l).

Legarea de proteinele plasmatic 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, plămâni și ficat, pentru a genera mai mulți compuși 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 activi 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 gastro-intestinal. Frațiunea dintr-o doză inhalată înghițită după administrare printr-un inhalator cu doză măsurată poate varia între 60% și 90%. Cel puțin 65% din fracțiunea înghițită este absorbită din tractul gastro-intestinal. Concentrația plasmatică maximă de medicament nemodificat se atinge în interval de 0,5 la 1 oră de la administrarea orală. Legarea de proteinele plasmatică a formoterolului 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 micrograme de fumarat de formoterol.

#### **Biotransformare**

Formoterolul este metabolizat în proporție mare, 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 crește liniar pentru dozele cuprinse 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.

Proportionalitatea relativă a celor doi enantiomeri a rămas constantă 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 administrarea orală (40 până la 80 micrograme), 6% până la 10% din doză a fost detectată în urină sub formă de medicament nemodificat la subiecții sănătoși; până la 8% din doză a fost recuperată sub formă de glucuroconjugat.

În total 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/min.

### **Grupe speciale de pacienți**

Insuficiență hepatică/renală: parametrii farmacocinetici ai formoterolului nu au fost studiați la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Toxicitatea dipropionatului de beclometazonă și a formoterolului administrate în combinație sau individual, 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 câini. Nici creșterea toxicității, nici evenimente neașteptate nu au fost observate după administrarea combinației.

Studiile privind efectele asupra reproducerii la șobolani au evidențiat efecte dependente de doză. Combinația a fost asociată cu reducerea fertilității la femele și toxicitate embriofetală. Se cunoaște că administrarea de doze mari de corticosteroizi la animalele gestante determină anomalii ale dezvoltării fetale, inclusiv palatoskizis și încetinirea 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 o creștere a duratei de gestație și parturiție, efect atribuit acțiunii tocolitice cunoscute a beta2- simpatomimeticeleor. Aceste efecte au fost observate în cazurile în care concentrațiile plasmatice de formoterol erau mai mici decât valorile estimate la pacienții tratați cu Foster.

Studiile privind genotoxicitatea efectuate cu beclometazonă dipropionat/formoterol în combinație nu indică un potențial mutagenic. 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**

Norfluran (HFA 134a)  
Etanol anhidru  
Acid clorhidric

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

21 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

doze sau 1 flacon presurizat ce

asigură 180 doze

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

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

##### Pentru farmaciști

Pacientul să noteze data primei pulverizări pe ambalaj.

A se asigura că între data primei pulverizări și data expirării de pe ambalaj este o perioadă de minim 3 luni.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

4092/2011/01-02

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Decembrie 2011

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2021