

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fostex, (100 mikrogramów + 6 mikrogramów)/dawkę, aerozol inhalacyjny, roztwór.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka odmierzona (z zaworu) zawiera:

100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu (*Beclometasoni dipropionas*) oraz 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego (*Formoteroli fumaras dihydricus*). Odpowiada to dawce dostarczonej (z pompki rozpylającej) zawierającej 84,6 mikrograma beklometazonu dipropionianu i 5,0 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Fostex jest wskazany w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego beta₂-agonisty):

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego beta₂-agonisty, lub
- u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających beta₂-agonistów.

Uwaga: Fostex nie jest przeznaczony do leczenia ostrych napadów astmy.

4.2 DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Fostex jest przeznaczony do podawania wziewnego.

Fostex nie jest przeznaczony do stosowania w początkowym okresie leczenia astmy. Dawkowanie składników produktu Fostex należy ustalać indywidualne i należy dostosować je do stopnia ciężkości choroby. Należy wziąć to pod uwagę nie tylko w momencie rozpoczęcia leczenia produktami złożonymi, ale także podczas ustalania dawki. Jeśli u pacjenta jest konieczne zastosowanie skojarzenia substancji czynnych w dawkach innych niż te dostępne w produkcie Fostex, należy przepisać odpowiednie dawki beta₂-agonistów i (lub) kortykosteroidów do podania za pomocą osobnych inhalatorów.

Beklometazonu dipropionian zawarty w produkcie Fostex ulega rozmieszczeniu w drogach oddechowych typowemu dla cząsteczek o bardzo drobnych rozmiarach (ang. extrafine), dzięki czemu osiągnięte jest silniejsze działanie terapeutyczne niż w przypadku postaci beklometazonu dipropionianu o cząsteczkach większych rozmiarów (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu bardzo drobnocząsteczkowego zawartego w produkcie leczniczym Fostex jest równoważne 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu o większych cząsteczkach). Z tego względu całkowita dawka dobową beklometazonu dipropionianu przyjmowana w produkcie Fostex

powinna być mniejsza niż całkowita dawka dobową beklometazonu dipropionianu przyjmowana w produktach zawierających beklometazonu dipropionian o większych cząsteczkach. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów, u których zmieniono leczenie beklometazonu dipropionianem o dużych rozmiarach cząsteczek na leczenie produktem Fostex; dawkę beklometazonu dipropionianu należy zmniejszyć i dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Zalecane dawkowanie dla dorosłych w wieku 18 lat i starszych:

Jedna lub dwie inhalacje dwa razy na dobę.
Maksymalna dawka dobową to 4 inhalacje na dobę.

Zalecane dawkowanie dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat:

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania produktu Fostex u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania u młodzieży w wieku od 12 do 18 lat. Z tego względu produkt Fostex nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat aż do czasu uzyskania dodatkowych danych.

Pacjenci powinni być regularnie poddawani kontroli lekarskiej, co pozwoli utrzymać optymalne dawkowanie produktu Fostex, o którego zmianie może zdecydować jedynie lekarz. Należy stopniowo ustalić najmniejszą dawkę produktu zapewniającą skuteczną kontrolę objawów choroby. Po uzyskaniu kontroli objawów astmy za pomocą najmniejszej zalecanej dawki, kolejnym etapem leczenia może być próba zastosowania tylko kortykosteroidu wziewnego. Należy zalecić pacjentom, aby przyjmowali Fostex codziennie, nawet w okresie bez objawów astmy.

Szczególne grupy pacjentów:

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Fostex u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 5.2).

Instrukcje dotyczące stosowania:

W celu zapewnienia właściwego zastosowania produktu, lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik opieki medycznej powinni pokazać pacjentowi, jak prawidłowo posługiwać się inhalatorem. Prawidłowe zastosowanie ciśnieniowego inhalatora z dozownikiem jest konieczne w celu zapewnienia skuteczności leczenia. Należy zalecić pacjentowi, by dokładnie przeczytał ulotkę dla pacjenta oraz przestrzegał instrukcji stosowania tam zawartej.

Przed pierwszym użyciem inhalatora, lub jeśli inhalator nie był używany przez 14 dni lub dłużej, należy wykonać jedno rozpylenie w powietrze w celu upewnienia się, czy urządzenie działa prawidłowo. Jeśli to możliwe, podczas inhalacji pacjenci powinni stać lub siedzieć w pozycji wyprostowanej.

Należy postępować według poniższej instrukcji:

1. Zdjąć wieczko ochronne z ustnika i sprawdzić, czy ustnik jest czysty i pozbawiony kurzu lub innych zanieczyszczeń.
2. Wykonać wydech tak głęboki i powolny, jak to możliwe.
3. Trzymać pojemnik w pozycji pionowej, trzonem skierowanym do góry i następnie umieścić ustnik między wargami. Nie zaciskać na nim zębów.
4. Wykonać głęboki i powolny wdech przez usta. Tuż po rozpoczęciu wdechu nacisnąć górną część inhalatora w celu uwolnienia jednego rozpylenia leku.
5. Wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe, a następnie wyjąć inhalator z ust i wykonać powolny wydech. Nie należy wykonywać wydechu do inhalatora.

Jeśli planowane jest przyjęcie kolejnej dawki leku, inhalator należy trzymać nadal w pozycji pionowej przez około pół minuty, a następnie powtórzyć czynności opisane w punktach od 2 do 5.

Po użyciu należy nałożyć wieczko ochronne.

WAŻNE: Czynności opisanych w punktach od 2 do 5 nie należy wykonywać zbyt szybko.

Jeśli w czasie inhalacji pojawi się „mgiełka” nad ustnikiem lub z boku jamy ustnej, należy powtórzyć wszystkie czynności zaczynając od punktu 2.

Pacjentom ze słabym chwytem może być łatwiej trzymać inhalator w obu dłoniach. Należy wtedy oba palce wskazujące umieścić na górnej części pojemnika z lekiem, a oba kciuki u podstawy inhalatora.

Po inhalacji pacjenci powinni przepłukać jamę ustną lub gardło wodą lub umyć zęby (patrz punkt 4.4).

Czyszczenie inhalatora

Należy zalecić pacjentom uważne przeczytanie ulotki dla pacjenta, w której zawarte są instrukcje dotyczące czyszczenia inhalatora. W celu wyczyszczenia inhalatora, pacjent powinien zdjąć wieczko ochronne z ustnika i przetrzeć suchą tkaniną ustnik od środka i na zewnątrz. Do czyszczenia ustnika nie należy stosować wody ani innych płynów.

Pacjenci, którzy mają trudności z synchronizowaniem uwolnienia dawki aerozolu z wykonaniem wdechu, mogą korzystać z komory inhalacyjnej (spejsera) AeroChambe Plus. Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka powinni poinstruować pacjenta odnośnie prawidłowego użycia i czyszczenia inhalatora i spejsera w celu zapewnienia optymalnego dostarczenia do płuc leku podawanego wziewnie. Pacjenci stosujący komorę inhalacyjną AeroChamber Plus mogą to uzyskać wykonując jeden ciągły, powolny i głęboki oddech przez spejser, bez żadnego opóźnienia między uwolnieniem leku z inhalatora a wdechem.

4.3 PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na beklometazonu dipropionian, formoterolu fumaran dwuwodny i (lub) na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA

Produkt Fostex należy stosować z zachowaniem ostrożności (z uwzględnieniem możliwości monitorowania stanu pacjenta) u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, szczególnie blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia i tachyarytmią (przyspieszone i (lub) nieregularne bicie serca), samoistnym podzastawkowym zwężeniem aorty, przerostową kardiomiopatią z zawężeniem drogi odpływu, ciężką chorobą serca, zwłaszcza ostrym zawałem mięśnia sercowego, niedokrwinną chorobą serca, zastoinową niewydolnością serca, zarostowymi chorobami naczyń, zwłaszcza stwardnieniem tętnic, nadciśnieniem tętniczym i tętniakiem. Należy także zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z rozpoznanym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QTc, zarówno wrodzonym, jak i wywołanym lekami (QTc > 0,44 sekund). Sam formoterol może powodować wydłużenie odstępu QTc.

Należy także zachować ostrożność podczas stosowania produktu Fostex u pacjentów z tyreotoksykozą, cukrzycą, guzem chromochłonnym i niewyrównaną hipokaliemią.

Leczenie beta₂-agonistą może powodować potencjalnie ciężką hipokaliemię. Należy zachować szczególną ostrożność w leczeniu ciężkiej astmy, ponieważ ryzyko wystąpienia hipokaliemii może ulec zwiększeniu pod wpływem niedotlenienia. Hipokaliemia może także ulec zwiększeniu przez jednoczesne stosowanie innych leków, które mogą ją wywołać, takich jak pochodne ksantyny, steroidy i leki moczopędne (patrz punkt 4.5). Zaleca się także zachować ostrożność w przypadku

niestabilnej astmy, kiedy to istnieje możliwość stosowania doraźnie wielu leków rozszerzających oskrzela. Zaleca się, by w takich sytuacjach kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Inhalacja formoterolu może spowodować zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Z tego względu należy ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi u pacjentów chorych na cukrzycę.

Jeśli planowane jest znieczulenie za pomocą halogenowych środków znieczulających, należy upewnić się, że pacjent nie przyjmował produktu Fostex przez co najmniej 12 godzin przed rozpoczęciem znieczulenia, ze względu na ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Podobnie, jak w przypadku wszystkich produktów wziewnych zawierających kortykosteroidy, należy zachować ostrożność podając produkt Fostex pacjentom z aktywną lub nieaktywną gruźlicą płuc oraz grzybiczymi i wirusowymi zakażeniami dróg oddechowych.

Zaleca się, by nie przerywać nagle leczenia produktem Fostex.

Jeśli pacjent stwierdzi, że leczenie jest nieskuteczne, powinien zgłosić się do lekarza prowadzącego. Zwiększenie częstości stosowania doraźnego leków rozszerzających oskrzela wskazuje na zaostrzenie choroby podstawowej i wymaga ponownej oceny leczenia astmy. Nagłe i postępujące pogorszenie kontroli objawów astmy może zagrażać życiu pacjenta, który powinien zostać poddany natychmiastowej kontroli lekarskiej. Należy rozważyć konieczność zwiększenia dawki kortykosteroidów, w postaci wziewnej lub doustnej, lub zastosowania antybiotykoterapii w przypadku podejrzenia infekcji.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Fostex podczas zaostrzenia objawów choroby lub w przypadku znacznego pogorszenia się lub zaostrzenia astmy. Podczas leczenia produktem Fostex, mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane związane z astmą oraz zaostrzenie astmy. Pacjenci powinni kontynuować leczenie, jednak w przypadku braku kontroli nad objawami choroby lub zaostrzenia objawów astmy po rozpoczęciu leczenia produktem Fostex, powinni zgłosić się do lekarza prowadzącego.

Jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, z natychmiastowym nasileniem duszności i świszczącego oddechu po przyjęciu dawki. Należy wówczas natychmiast zastosować szybko działający wziewny lek rozszerzający oskrzela. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu Fostex, ocenić stan pacjenta oraz, w razie konieczności, zastosować leczenie alternatywne.

Produktu Fostex nie należy stosować jako leku pierwszego rzutu w leczeniu astmy.

Należy doradzić pacjentom, by w leczeniu ostrych napadów astmy stosowali doraźnie krótko działający lek rozszerzający oskrzela, który powinni mieć zawsze przy sobie.

Należy przypomnieć pacjentom o konieczności codziennego przyjmowania produktu Fostex, zgodnie z zaleceniami lekarza, nawet w okresie bez objawów choroby.

Po opanowaniu objawów astmy, należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu Fostex. Ważna jest regularna obserwacja pacjentów w okresie zmniejszania dawki. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu Fostex (patrz punkt 4.2).

Kortykosteroidy wziewne mogą spowodować wystąpienie działań ogólnoustrojowych, szczególnie, jeśli są one stosowane w dużych dawkach przez długi okres. Wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż w przypadku stosowania doustnych kortykosteroidów. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, wystąpienie cech typowych dla zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zaćmę i jaskrę.

Z tego względu, ważne jest, by regularnie oceniać stan pacjenta i zmniejszyć dawkę kortykosteroidu wziewnego do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy.

Dane farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki (patrz punkt 5.2) wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Fostex z zastosowaniem komory inhalacyjnej AeroChamber Plus w

porównaniu do stosowania standardowych inhalatorów nie powoduje zwiększenia całkowitego narażenia ogólnoustrojowego na **formoterol i zmniejsza narażenie ogólnoustrojowe na beklometazonu 17-monopropionian, podczas gdy narażenie ogólnoustrojowe na beklometazonu dipropionian w postaci niezmienionej, który dociera do krążenia z płuc, jest zwiększone; jednakże, skoro całkowite narażenie ogólnoustrojowe na beklometazonu dipropionian oraz jego aktywny metabolit nie zmienia się**, stosowanie produktu leczniczego Fostex z powyższym spejserem nie powoduje zwiększenia ryzyka ogólnoustrojowych działań.

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych może spowodować zahamowanie czynności nadnerczy i ostry przełom nadnerczowy. Dzieci w wieku poniżej 16 lat przyjmujące większe niż zalecane dawki beklometazonu dipropionianu mogą być szczególnie narażone na wystąpienie takiego działania. Ostry przełom nadnerczowy może być potencjalnie spowodowany przez: urazy, zabiegi chirurgiczne, infekcje i gwałtowne zmniejszenie dawkowania. Objawy są zazwyczaj nietypowe i mogą to być: anoreksja, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, niedociśnienie, zaburzenie świadomości, hipoglikemia i napady drgawkowe. W okresach stresu lub przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, należy rozważyć dodatkowe zastosowanie kortykosteroidów działających ogólnoustrojowo. Należy zachować ostrożność w przypadku zmiany leczenia na leczenie produktem Fostex, zwłaszcza w sytuacji jakichkolwiek podejrzeń zaburzenia czynności nadnerczy związanych z wcześniejszym leczeniem steroidami ogólnoustrojowymi.

U pacjentów, u których leczenie kortykosteroidami doustnymi zmieniono na leczenie kortykosteroidami wziewnymi, ryzyko zaburzeń czynności nadnerczy może utrzymywać się przez dłuższy okres. Ryzyko to może również dotyczyć pacjentów, którzy w przeszłości wymagali doraźnego podawania dużych dawek kortykosteroidów lub byli długotrwałe leczeni lub przyjmowali duże dawki wziewnych kortykosteroidów. Możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nadnerczy należy zawsze brać pod uwagę w przypadku nagłych sytuacji lub planowanych zabiegów wywołujących stres; należy wówczas rozważyć podanie odpowiednich kortykosteroidów. Przed przystąpieniem do planowanych zabiegów chirurgicznych może być konieczna konsultacja ze specjalistą, który oceni stopień zaburzeń czynności nadnerczy.

Pacjentów należy poinformować, że produkt Fostex zawiera małe ilości etanolu (około 7 mg na rozpylenie); jednakże w przypadku przyjmowania zwykle stosowanych dawek, ilość etanolu jest nieznaczna i nie stwarza zagrożenia dla pacjenta.

W celu zmniejszenia ryzyka kandydozy jamy ustnej i gardła, należy doradzić pacjentom dokładne płukanie jamy ustnej i gardła wodą oraz mycie zębów po inhalacji przepisanej dawki.

4.5 INTERAKCJE Z INNYMI LEKAMI I INNE RODZAJE INTERAKCJI

Interakcje farmakokinetyczne

Beklometazonu dipropionian jest bardzo szybko metabolizowany z udziałem esteraz, bez udziału układu cytochromu P450.

Interakcje farmakodynamiczne

U pacjentów z astmą należy unikać podawania leków beta-adrenolitycznych (włącznie z kroplami do oczu). Jeśli z konieczności pacjenci z astmą otrzymują leki beta-adrenolityczne, działanie formoterolu będzie zmniejszone lub zahamowane.

Z drugiej strony, jednoczesne stosowanie innych leków beta-adrenergicznych może spowodować sumowanie się działania, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania formoterolu jednocześnie z teofiliną lub innymi lekami beta-adrenergicznymi.

Jednoczesne podawanie z chinidyną, dyzopiramidem, prokainamidem, fenotiazynami, lekami przeciwhistaminowym, inhibitorami monoaminooksydazy i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, może wydłużać odstęp QTc i zwiększać ryzyko komorowych zaburzeń rytmu.

Ponadto, L-dopa, L-tyroksyna, oksytocyna i alkohol mogą zaburzać tolerancję serca na leki beta₂-sympatykomimetyczne.

Jednoczesne podawanie z inhibitorami monoaminooksydazy lub lekami o podobnych właściwościach, takimi jak furazolidon i prokarbazyna, może wywołać nadciśnienie tętnicze krwi. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca u pacjentów jednocześnie poddawanych znieczuleniu za pomocą halogenowych węglowodorów.

Jednoczesne podawanie z pochodnymi ksantyny, steroidami lub lekami moczopędnymi może nasilać działanie hipokaliemiczne beta₂-agonistów (patrz punkt 4.4). Hipokaliemia może zwiększyć skłonność do występowania zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naporstnicy. Fostex zawiera małe ilości etanolu. Teoretycznie istnieje możliwość wystąpienia interakcji u szczególnie wrażliwych pacjentów przyjmujących disulfiram lub metronidazol.

4.6 CIĄŻA I LAKTACJA

Brak doświadczenia i dowodów na bezpieczeństwo stosowania gazu nośnego HFA-134a u kobiet w ciąży lub karmiących piersią. Jednakże badania nad wpływem HFA-134a na reprodukcję i rozwój zarodka i płodu u zwierząt nie wykazały żadnych działań niepożądanych o znaczeniu klinicznym.

Ciąża

Brak odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Fostex u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach, po podaniu beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolu fumaranem, wykazano dowody na szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu dużych dawek o działaniu ogólnoustrojowym (patrz punkt 5.3). Ze względu na działanie tokolityczne beta₂-sympatykomimetyków, należy zachować szczególną ostrożność od zajścia w ciążę aż do porodu. Formoterol nie powinien być zalecany do stosowania w okresie ciąży, a szczególnie w końcowym okresie ciąży, ani w czasie porodu, chyba że nie istnieje żadna inna (bezpieczniejsza) alternatywa.

Produkt Fostex należy stosować w okresie ciąży tylko wówczas, gdy spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

Laktacja

Brak odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Fostex u kobiet karmiących piersią. Mimo braku danych z badań na zwierzętach, należy przyjąć, że podobnie jak inne kortykosteroidy, beklometazonu dipropionian przenika do mleka matki.

Nie wiadomo, czy formoterol przenika do mleka kobiecego, jednak został on wykryty w mleku karmiących zwierząt.

Stosowanie produktu Fostex u kobiet karmiących piersią należy rozważyć wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

4.7 WPLYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW MECHANICZNYCH I OBSŁUGIWANIA URZĄDZEŃ MECHANICZNYCH W RUCHU

Jest mało prawdopodobne, by produkt Fostex miał jakikolwiek wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Ponieważ produkt Fostex zawiera beklometazonu dipropionian i formoterolu fumaran dwuwodny, można spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych, których rodzaj i nasilenie są związane z każdą z tych substancji czynnych. Nie odnotowano wystąpienia dodatkowych działań niepożądanych po jednoczesnym zastosowaniu obu tych substancji.

Poniżej wymieniono działania niepożądane związane z beklometazonem dipropionianu i formoterolem, podawanych w skojarzeniu (w produkcie Fostex) oraz jako pojedyncze substancje, z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych została określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Często i niezbyt często działania niepożądane pochodzą z danych z badań klinicznych. Częstość występowania działań niepożądanych w grupie placebo nie została uwzględniona.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła	Często
	Grypa, zakażenia grzybicze jamy ustnej, kandydoza gardła i przełyku, kandydoza pochwy, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zapalenie zatok	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Granulocytopenia	Niezbyt często
	Trombocytopenia	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergiczne zapalenie skóry	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości, w tym rumień, obrzęk warg, twarzy, oczu i gardła	Bardzo rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zahamowanie czynności nadnerczy	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, hiperglikemia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Niepokój, zwłaszcza ruchowy	Niezbyt często
	Niewłaściwe zachowanie, zaburzenia snu, omamy	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Drżenie, zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Jaskra, zaćma	Bardzo rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zapalenie trąbki Eustachiusza	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca, wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG, zmiany w zapisie EKG, tachykardia, tachyarytmia	Niezbyt często
	Skurcze dodatkowe komorowe, dławica piersiowa	Rzadko
	Migotanie przedsionków	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Przekrwienie, zaczerwienienie	Niezbyt często
	Dysfonia	Często

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel, kaszel z odkrztuszaniem, podrażnienie gardła, przełom astmatyczny	Niezbyt często
	Paradoksalny skurcz oskrzeli	Rzadko
	Duszność, zaostrzenie astmy	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, dysfagia, uczucie pieczenia warg, nudności, zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, wysypka, nadmierne pocenie się	Niezbyt często
	Pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni, ból mięśni	Niezbyt często
	Opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zapalenie nerek	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy	Bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP), zwiększenie liczby płytek krwi, zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi	Niezbyt często
	Zwiększenie ciśnienia krwi, zmniejszenie ciśnienia krwi	Rzadko
	Zmniejszenie gęstości kości	Bardzo rzadko

Podobnie jak w przypadku innych produktów podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli (patrz punkt 4.4).

Do działań niepożądanych zazwyczaj związanych z leczeniem formoterolem należą: hipokaliemia, ból głowy, drżenie, kołatanie serca, kaszel, kurcze mięśni i wydłużenie odstępu QTc.

Do działań niepożądanych zazwyczaj związanych z podawaniem beklometazonu dipropionianu należą: zakażenia grzybicze jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej, dysfonia, podrażnienie gardła. Dysfonię i kandydozę jamy ustnej można złagodzić przez wypłukanie wodą jamy ustnej i gardła lub umycie zębów po każdym zastosowaniu produktu. Objawy kandydozy można leczyć miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi, kontynuując leczenie produktem Fostex.

Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów wziewnych (np. beklometazonu dipropionianu) mogą wystąpić zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania dużych dawek. Należą do nich: zahamowanie czynności nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, opóźnienia wzrostu u dzieci i młodzieży, jaskra i zaćma (patrz także punkt 4.4).

Mogą również wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka, świąd, rumień oraz obrzęk oczu, twarzy, warg i gardła.

4.9 PRZEDAWKOWANIE

U pacjentów z astmą badano działanie produktu Fostex podanego wziewnie w ilości do dwunastu skumulowanych dawek (w sumie 1200 mikrogramów beklometazonu dipropionianu i 72

mikrogramy formoterolu). Leczenie skumulowanymi dawkami nie miało negatywnego wpływu na parametry życiowe, nie obserwowano też poważnych lub ciężkich działań niepożądanych.

Zastosowanie zbyt dużych dawek formoterolu może prowadzić do wystąpienia działań typowych dla agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych: nudności, wymiotów, bólu głowy, drżenia, senności, kołatania serca, częstoskurczu, arytmii komorowych, wydłużenia odstępu QTc, kwasicy metabolicznej, hipokaliemii, hiperglikemii.

W przypadku przedawkowania formoterolu, wskazane jest leczenie podtrzymujące i objawowe. W ciężkich przypadkach pacjentów należy hospitalizować. Można rozważyć zastosowanie kardioselektywnych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, jednak wyłącznie zachowując szczególną ostrożność, ponieważ zastosowanie leku blokującego receptory beta-adrenergiczne może wywołać skurcz oskrzeli. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

W przypadku wziewnego zastosowania dawek beklometazonu dipropionianu większych niż zalecane, może wystąpić okresowe zahamowanie czynności nadnerczy. Nie wymaga to działań doraźnych, ponieważ czynność nadnerczy powraca do normy po kilku dniach, co potwierdzają badania stężenia kortyzolu w osoczu. U tych pacjentów należy kontynuować leczenie dawkami zapewniającymi kontrolę objawów astmy.

Długotrwałe stosowanie zbyt dużych dawek beklometazonu dipropionianu podawanego wziewnie: ryzyko zahamowania czynności nadnerczy (patrz punkt 4.4). Może być konieczne monitorowanie czynności nadnerczy. Leczenie należy kontynuować stosując dawkę zapewniającą kontrolę objawów astmy.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKODYNAMICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki adrenergiczne i inne leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych

Kod ATC: R03 AK07

Mechanizm działania i właściwości farmakodynamiczne

Produkt Fostex zawiera beklometazonu dipropionian i formoterol. Te dwie substancje czynne wykazują różny sposób działania. Podobnie jak w przypadku innych skojarzeń kortykosteroidów wziewnych i agonisty receptorów beta₂-adrenergicznych, łączne działanie tych składników objawia się zmniejszeniem częstości występowania zaostrzeń astmy.

Beklometazonu dipropionian

Beklometazonu dipropionian, stosowany wziewnie w zalecanych dawkach, wykazuje glikokortykosteroidowe działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, co w rezultacie powoduje zmniejszenie nasilenia objawów oraz częstości występowania zaostrzeń astmy, przy jednocześnie mniejszej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu do kortykosteroidów podawanych ogólnie.

Formoterol

Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów beta₂-adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko w ciągu 1 do 3 minut po inhalacji i utrzymuje się przez 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

Fostex

W badaniach klinicznych z udzialem pacjentow doroslych, dodanie formoterolu do leczenia beklometazonu dipropionianem powodowalo zlagodzenie objawow astmy i poprawe czynnosci pluc oraz zmniejszenie czestosci wystepowania zaostrzen choroby.

W 24-tygodniowym badaniu wplyw produktu Fostex na czynnosci pluc byl co najmniej taki sam, jak wplyw beklometazonu dipropionianu i formoterolu podawanych osobno, oraz byl wiekszy niz dzialanie samego beklometazonu dipropionianu.

5.2 WLASCIWOSCI FARMAKOKINETYCZNE

Ogolnoustrojowa ekspozycja na substancje czynne, beklometazonu dipropionian i formoterolu, zawarte w produkcie zlozonym Fostex, porownywano z ekspozycja na pojedyncze skladniki produktu.

W badaniu farmakokinetycznym, przeprowadzonym u zdrowych ochotnikow, ktorym podawano pojedyncza dawke produktu zlozonego Fostex (4 rozpylenia po 100/6 mikrogramow) lub pojedyncza dawke beklometazonu dipropionianu CFC (4 rozpylenia po 250 mikrogramow) i formoterolu HFA (4 rozpylenia po 6 mikrogramow), pole pod krzywa AUC dla glownego, aktywnego metabolitu beklometazonu dipropionianu (beklometazonu 17-monopropionianu) oraz jego maksymalne stezenie w osoczu byly odpowiednio o 35% i 19% mniejsze po podaniu produktu zlozonego niz po podaniu samego beklometazonu dipropionianu CFC, przeciwnie, szybkoosc wchlaniania po podaniu produktu zlozonego byla wieksza (0,5 h vs 2 h) w porownaniu do szybkoosci po podaniu samego beklometazonu dipropionianu CFC.

W przypadku formoterolu, maksymalne stezenie w osoczu bylo podobne po jego podaniu w postaci preparatu zlozonego, jak i po podaniu obu substancji oddzielnie. Natomiast calkowite narazenie ogolnoustrojowe bylo nieznacznie wieksze po podaniu produktu Fostex niz po podaniu obu substancji oddzielnie.

Nie ma dowodow na wystepowanie interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych (ogolnoustrojowych) miedzy beklometazonu dipropionianem a formoterolem.

W badaniu przeprowadzonym z udzialem zdrowych ochotnikow, wykazano, ze w porownaniu do standardowych inhalatorow, stosowanie spejsera AeroChamber Plus zwieksza dostarczanie do pluc **aktywnego metabolitu** beklometazonu dipropionianu, ktorym jest **beklometazonu 17-monopropionian**, oraz formoterolu, **odpowiednio o 41% i 45%**. Calkowite narazenie ogolnoustrojowe bylo **bez zmian dla formoterolu, zmniejszone o 10% dla beklometazonu 17-monopropionianu i zwiekszone dla niezmienionego beklometazonu dipropionianu**.

Beklometazonu dipropionian

Beklometazonu dipropionian jest prolekiem o slabym powinowactwie do receptorow glikokortykosteroidowych. Ulega hydrolizie z udzialem esteraz do aktywnego metabolitu beklometazonu 17-monopropionianu, ktory wykazuje wieksza miejscowa aktywnosc przeciwzapalna w porownaniu do proleku, beklometazonu dipropionianu.

Wchlanianie, dystrybucja i metabolizm

Beklometazonu dipropionian podany wziewnie jest szybko wchlaniany z pluc; przed wchlonienciem nastepuje jego intensywna przemiana do aktywnego metabolitu beklometazonu 17-monopropionianu z udzialem esteraz, ktore sa obecne w wiekszosci tkanek. Dostepnosc ogolnoustrojowa aktywnego metabolitu jest wynikiem wchlaniania z pluc (36%) i wchlaniania z przewodu pokarmowego polknietej czesci dawki. Biodostepnosc polknietej czesci dawki beklometazonu dipropionianu jest nieznaczna, lecz w wyniku przemiany do beklometazonu 17-monopropionianu, zachodzacej przed dostaniem sie do krwioobiegu, 41% dawki wchlania sie jako aktywny metabolit.

Zwiekszenie wziewnej dawki prowadzi do w przyblizeniu liniowego zwiekszenia narazenia ogolnoustrojowego.

Bezwzględna biodostępność po podaniu wziewnym wynosi około 2% i 62% nominalnej dawki, odpowiednio dla niezmienionego beklometazonu dipropionianu i beklometazonu 17-monopropionianu.

Po podaniu dożylnym, rozmieszczenie beklometazonu dipropionianu i jego aktywnego metabolitu charakteryzuje duży klirens osoczowy (odpowiednio 150 i 200 l/h), przy niewielkiej objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym dla beklometazonu dipropionianu (20 l) i większej dystrybucji do tkanek dla jego aktywnego metabolitu (424 l).

Stopecień wiązania się z białkami osocza jest umiarkowanie duży.

Wydalenie

Beklometazonu dipropionian jest wydalany w większości z kałem, głównie w postaci polarnych metabolitów. Wydalenie beklometazonu dipropionianu i jego metabolitów z moczem jest minimalne. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 0,5 h i 2,7 h, odpowiednio dla beklometazonu dipropionianu i beklometazonu 17-monopropionianu.

Szczególne grupy pacjentów

Nie badano farmakokinetyki beklometazonu dipropionianu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub **wątroby**; jednakże ze względu na to, że beklometazonu dipropionian jest bardzo szybko metabolizowany z udziałem esteraz obecnych w soku jelitowym, surowicy, płucach i wątrobie, do bardziej polarnych produktów: beklometazonu 21-monopropionianu, beklometazonu 17-monopropionianu i beklometazonu, zaburzenia czynności wątroby nie powinny wpływać na farmakokinetykę i profil bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu.

Beklometazonu dipropionianu i jego metabolitów nie wykryto w moczu i dlatego nie należy spodziewać się zwiększenia ogólnoustrojowego narażenia na produkt u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Formoterol

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu wziewnym, formoterol jest wchłaniany zarówno z płuc, jak i z przewodu pokarmowego. Część dawki połkniętej podczas inhalacji z użyciem inhalatora z dozownikiem (MDI: *Metered Dose Inhaler*), może wynosić od 60% do 90% dawki. Co najmniej 65% połkniętej dawki wchłania się z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu leku w postaci niezmienionej osiągane jest w ciągu 0,5 do 1 godziny po podaniu doustnym. Formoterol wiąże się z białkami osocza w 61 – 64%, z czego 34% wiąże się z albuminami.

W zakresie stężeń osiąganych po podaniu dawek leczniczych nie dochodzi do wysycenia miejsc wiązania. Po podaniu doustnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 2 do 3 godzin.

Wchłanianie formoterolu przebiega liniowo po podaniu wziewnym dawek od 12 do 96 µg formoterolu fumaranu.

Metabolizm

Formoterol jest intensywnie metabolizowany, głównie poprzez bezpośrednie wiązanie z grupą hydroksylofenolową. Produkt wiązania z kwasem glukuronowym jest nieaktywny. Drugim w kolejności procesem biotransformacji jest O-demetylacja, po której następuje sprzęganie z grupą 2'-hydroksylofenolową. W procesie O-demetylacji formoterolu uczestniczą izoenzymy cytochromu P450: CYP2D6, CYP2C19 i CYP2C9. Wydaje się, że głównym miejscem przemian metabolicznych jest wątroba. Formoterol w stężeniach mających znaczenie lecznicze nie hamuje aktywności enzymów CYP450.

Wydalenie

Skumulowane wydalenie formoterolu z moczem po podaniu wziewnym pojedynczej dawki za pomocą inhalatora proszkowego (DPI: *Dry Powder Inhalers*) zwiększało się liniowo dla dawek od 12 do 96 µg. Średnio, wydalone było odpowiednio 8% i 25% dawki formoterolu niezmienionego i dawki całkowitej. Na podstawie pomiaru stężeń w osoczu, mierzonych u 12 zdrowych ochotników po podaniu wziewnym pojedynczej dawki wynoszącej 120 µg, ustalono, że średni okres półtrwania

w fazie eliminacji wynosi 10 godzin. Enancjomery (R,R) i (S,S) stanowiły odpowiednio około 40% i 60% dawki leku w postaci niezmięnionej wydalonego z moczem. Względny stosunek obu enancjomerów nie zmieniał się w zakresie badanych dawek i nie stwierdzono dowodów na zwiększoną kumulację jednego enancjomeru względem drugiego po podaniu dawek wielokrotnych. Po podaniu doustnym (40 do 80 µg) leku zdrowym ochotnikom, 6% do 10% dawki jest wydalane w postaci niezmięnionej z moczem; do 8% dawki wydalane było w postaci glukuronidu. W sumie 67% doustnej dawki formoterolu jest wydalane z moczem (głównie w postaci metabolitów), a pozostała część dawki jest wydalana z kałem. Klirens nerkowy formoterolu wynosi 150 ml/min.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek: nie badano farmakokinetyki formoterolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

5.3 PRZEDKLINICZNE DANE O BEZPIECZEŃSTWIE

Działania toksyczne obserwowane u zwierząt po podaniu beklometazonu dipropionianu i formoterolu w postaci produktu złożonego lub oddzielnie, były związane głównie ze zwiększeniem ich aktywności farmakologicznej. Mają one związek z zahamowaniem czynności układu immunologicznego przez beklometazonu dipropionian oraz z działaniem formoterolu na układ krążenia, obserwowanym głównie u psów. Nie obserwowano nasilenia działań toksycznych ani występowania nieoczekiwanych objawów po podaniu produktu złożonego.

Badania wpływu na reprodukcję, prowadzone na szczurach wykazały, że działanie zależy od dawki. Produkt złożony wpływał na zmniejszenie płodności u samic oraz wywoływał działania toksyczne na rozwój zarodka i płód zwierząt. Wiadomo, że podawanie dużych dawek kortykosteroidów ciężarnym samicom zwierząt, powoduje nieprawidłowy rozwój płodu, w tym rozszczep podniebienia i wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu, i prawdopodobnie działania te, obserwowane po podaniu produktu złożonego zawierającego beklometazonu dipropionian oraz formoterol, są spowodowane przez beklometazonu dipropionian. Działania te stwierdzono jedynie w przypadku dużego ogólnoustrojowego narażenia na aktywny metabolit beklometazonu 17-monopropionian (200 razy większe od oczekiwanego stężenia w osoczu pacjentów). Ponadto, w badaniach na zwierzętach obserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży oraz przebiegu porodu, co jest związane z tokolitycznym działaniem leków beta₂-sympatykomimetycznych. Działania te zaobserwowano przy wartościach stężeń formoterolu w osoczu samic mniejszych niż stężenia spodziewane u pacjentów leczonych produktem Fostex.

W badaniach genotoksyczności przeprowadzonych z zastosowaniem skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolem, nie stwierdzono mutagennego działania. Nie przeprowadzono badań nad rakotwórczym działaniem proponowanego skojarzenia obu substancji czynnych. Jednakże, dane uzyskane z badań przeprowadzonych na zwierzętach dla każdej z tych substancji, nie sugerują ryzyka wystąpienia działania rakotwórczego u ludzi.

Dane przedkliniczne dotyczące gazu nośnego HFA-134a, niezawierającego „freonu” (chlorofluorowęglowodoru, CFC), uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, działania genotoksycznego, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Norfluran (HFA-134a)
Etanol bezwodny
Kwas solny

6.2 NIEZGODNOŚCI FARMACEUTYCZNE

Nie dotyczy.

6.3 OKRES WAŻNOŚCI

20 miesięcy.

6.4 SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY PRZECHOWYWANIU

Przed wydaniem produktu leczniczego pacjentowi:

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) (maksymalnie przez 15 miesięcy).

Po wydaniu produktu leczniczego pacjentowi:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C (maksymalnie przez 5 miesięcy).

Pojemnik zawiera płyn pod ciśnieniem. Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C.
Pojemnika nie należy przekłuwać.

6.5 RODZAJ I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Pojemnik aluminiowy pod ciśnieniem z zaworem dozującym, pompką rozpylającą i ochronnym wieczkiem w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera:

- 1 pojemnik pod ciśnieniem, zawierający 120 dawek lub
- 2 pojemniki pod ciśnieniem, każdy zawierający po 120 dawek lub
- 1 pojemnik pod ciśnieniem, zawierający 180 dawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 SZCZEGÓLNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA I PRZYGOTOWANIA LEKU DO STOSOWANIA

Informacja dla aptek:

Na opakowaniu należy podać datę wydania leku pacjentowi.

Należy upewnić się, że okres pomiędzy datą wydania leku a końcem terminu ważności, podanego na opakowaniu, wynosi co najmniej 5 miesięcy.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Torrex Chiesi Polska Sp. z o.o.
ul. Biała 3, 00-895
Warszawa, Polska
tel: +48 22 620 14 21
faks: +48 22 652 37 79
e-mail: torrex-chiesi@torrex-chiesi.pl

8 NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12954

**9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

21.06.2007

**10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2010 -11- 0 4