**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΏΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

FOSTER 100/6 μικρογραμμάρια ανά ψεκασμό, διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε σταθερή δόση (ex-valve) περιέχει:

100 μικρογραμμάρια διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και 6 μικρογραμμάρια διυδρικής φουμαρικής φορμοτερόλης.

Αυτό είναι ισοδύναμο με μία παρεχόμενη δόση (ex-actuator) των 84,6 μικρογραμμαρίων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και 5,0 μικρογραμμαρίων διυδρικής φουμαρικής φορμοτερόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Άσθμα

Το FOSTER ενδείκνυται για τη τακτική αντιμετώπιση του άσθματος, όπου είναι κατάλληλη η χρήση ενός συνδυαστικού προϊόντος (εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές και β2-αγωνιστής μακράς διάρκειας δράσης):

* ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και με την χρήση «ως απαιτείται» εισπνεόμενων β2-αγωνιστών ταχείας έναρξης δράσης

ή

* ασθενείς που ελέγχονται ήδη επαρκώς με τη χρήση τόσο εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών όσο και β2-αγωνιστών μακράς διάρκειας δράσης.

ΧΑΠ

Συμπτωματική θεραπεία των ασθενών με βαριά ΧΑΠ (FEV1 < 50% της αναμενόμενης φυσιολογικής) και με ιστορικό επαναλαμβανόμενων παροξύνσεων, οι οποίες έχουν σημαντικά συμπτώματα παρά τη τακτική θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Το FOSTER χορηγείται διά εισπνοής.

Δοσολογία

ΑΣΘΜΑ

Το FOSTER δεν ενδείκνυται για την αρχική αντιμετώπιση του άσθματος. Η δοσολογία των συστατικών του FOSTER είναι ατομική και θα πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με τη βαρύτητα της νόσου. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ’ όψιν όχι μόνο όταν ξεκινά η θεραπεία με συνδυαστικά

προϊόντα, αλλά επίσης και κατά τη ρύθμιση της δοσολογίας. Εάν ένας μεμονωμένος ασθενής χρειαστεί έναν συνδυασμό δόσεων διαφορετικό από εκείνο που διατίθεται στη συνδυαστική συσκευή εισπνοών, θα πρέπει να συνταγογραφηθούν οι κατάλληλες δόσεις β2-αγωνιστών και/ή κορτικοστεροειδών από ξεχωριστές συσκευές εισπνοών.

Η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη που περιέχεται στο FOSTER χαρακτηρίζεται από μία κατανομή μικρομερών σωματιδίων, η οποία έχει ως αποτέλεσμα μία πιο ισχυρή επίδραση σε σχέση με σκευάσματα διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης με μία κατανομή μη μικρομερών σωματιδίων (100 μικρογραμμάρια μικρομερών σωματιδίων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης στο FOSTER ισοδυναμούν με 250 μικρογραμμάρια διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης σε ένα σκεύασμα μη μικρομερών σωματιδίων). Συνεπώς η συνολική ημερήσια δόση διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης που χορηγείται με το FOSTER θα πρέπει να είναι μικρότερη από τη συνολική ημερήσια δόση διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης που χορηγείται με σκεύασμα μη μικρομερών σωματιδίων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης.

Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ’ όψιν όταν ένας ασθενής αλλάζει από ένα σκεύασμα που δεν διαθέτει κατανομή μικρομερών σωματιδίων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης στο FOSTER. Η δόση της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης θα πρέπει να είναι μικρότερη και πρέπει να ρυθμιστεί σύμφωνα με τις ατομικές ανάγκες των ασθενών.

Υπάρχουν δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις:

**Α. Η αγωγή συντήρησης**: Το FOSTER λαμβάνεται ως τακτική αγωγή συντήρησης συνδυαστικά με ένα ξεχωριστό «ως απαιτείται» ταχείας έναρξης δράσης βρογχοδιασταλτικό.

**Β. Η αγωγή συντήρησης και ανακούφισης**: Το FOSTER λαμβάνεται ως τακτική αγωγή συντήρησης και ως απαιτείται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του άσθματος.

**Α. Η αγωγή συντήρησης**

Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να έχουν ανά πάσα στιγμή διαθέσιμο το ξεχωριστό βρογχοδιασταλτικό ταχείας έναρξης δράσης, για χρήση διάσωσης.

**Συνιστώμενες δοσολογίες για ενηλίκους 18 ετών και άνω:**

Μία ή δύο εισπνοές δύο φορές ημερησίως.

Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 4 εισπνοές.

**Β. Η αγωγή συντήρησης και ανακούφισης**

Οι ασθενείς να λαμβάνουν την ημερήσια δόση συντήρησης με FOSTER και επιπροσθέτως, να λαμβάνουν το FOSTER ως απαιτείται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του άσθματος. Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να έχουν πάντοτε το FOSTER διαθέσιμο ανά πάσα στιγμή για χρήση διάσωσης.

Το FOSTER για αγωγή συντήρησης και ανακούφισης πρέπει ιδιαίτερα να προτείνεται σε ασθενείς με:

• μη πλήρως ελεγχόμενο άσθμα και με ανάγκη χρήσης ανακουφιστικών φαρμάκων
• παροξύνσεις άσθματος στο παρελθόν, όπου απαιτήθηκε ιατρική παρέμβαση

Στενή παρακολούθηση απαιτείται για τις δοσο-εξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λαμβάνουν συχνά μεγάλο αριθμό εισπνοών FOSTER ως απαιτείται.

**Συνιστώμενες δοσολογίες για ενηλίκους 18 ετών και άνω:**
Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 1 εισπνοή δύο φορές την ημέρα (μία εισπνοή το πρωί και μία εισπνοή το βράδυ).

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν 1 επιπρόσθετη εισπνοή ως απαιτείται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Αν τα συμπτώματα επιμένουν μετά από λίγα λεπτά, μια πρόσθετη εισπνοή μπορεί να ληφθεί.

**Η μέγιστη ημερήσια δόση ανέρχεται σε 8 εισπνοές.**

Οι ασθενείς που χρειάζονται καθημερινά συχνή χρήση εισπνοών διάσωσης θα πρέπει να καθοδηγούνται έντονα να λαμβάνουν ιατρική συμβουλή. Το άσθμα τους θα πρέπει να επαναξιολογηθεί και η αγωγή συντήρησής τους να επανεκτιμηθεί.

***Συνιστώμενες δοσολογίες για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών:***

**Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του FOSTER σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα καθιερωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα χρήσης του FOSTER σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Σε εφήβους ηλικίας μεταξύ 12 και 17 ετών, υπάρχουν μόνον περιορισμένα δεδομένα. Συνεπώς η χρήση του FOSTER δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών έως ότου καταστούν διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα.**

Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται τακτικά από έναν γιατρό, ώστε η δοσολογία του FOSTER να παραμένει η βέλτιστη και να αλλάζει μόνο κατόπιν ιατρικής συμβουλής. Η δοσολογία θα πρέπει να τιτλοποιείται στη χαμηλότερη δόση, με την οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος των συμπτωμάτων. Όταν διατηρείται ο έλεγχος των συμπτωμάτων με τη χαμηλότερη συνιστώμενη δόση, τότε το επόμενο βήμα θα μπορούσε να συμπεριλάβει μία δοκιμή με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή μόνον.

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να λαμβάνουν το FOSTER κάθε μέρα ακόμη και όταν είναι ασυμπτωματικοί.

ΧΑΠ

Συνιστώμενες δοσολογίες για ενήλικες από 18 ετών και άνω:

Δύο ψεκασμοί δύο φορές ημερησίως.

Ειδικές ομάδες ασθενών:

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση του FOSTER σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης:

Για τη διασφάλιση της ορθής χορήγησης του φαρμάκου, θα πρέπει να επιδεικνύεται στον ασθενή ο σωστός τρόπος χρήσης της συσκευής εισπνοών από έναν γιατρό ή από κάποιον άλλο επαγγελματία υγείας. Η ορθή χρήση της υπό πίεση δοσιμετρικής συσκευής εισπνοών είναι απαραίτητη προκειμένου η θεραπεία να είναι επιτυχής. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να διαβάζουν προσεκτικά το Φύλλο Οδηγιών και να ακολουθούν τις οδηγίες χρήσης, όπως δίνονται στο Φύλλο Οδηγιών.

Πριν τη χρήση της συσκευής εισπνοών για πρώτη φορά ή εάν η συσκευή εισπνοών δεν έχει χρησιμοποιηθεί για 14 ημέρες ή περισσότερο, ένας ψεκασμός θα πρέπει να πραγματοποιείται στον αέρα προκειμένου να διασφαλίζεται ότι η συσκευή εισπνοών λειτουργεί σωστά.

Όποτε είναι δυνατόν, οι ασθενείς θα πρέπει να στέκονται όρθιοι ή να κάθονται ευθυτενείς κατά την εισπνοή από τη συσκευή τους.

Θα πρέπει να ακολουθούνται τα πιο κάτω βήματα:

1. Αφαιρέστε το προστατευτικό πώμα από το επιστόμιο και ελέγξτε ότι το επιστόμιο είναι καθαρό και απαλλαγμένο από σκόνη και βρωμιές ή οποιοδήποτε άλλο ξένο σωματίδιο.
2. Εκπνεύστε όσο το δυνατόν πιο αργά και πιο βαθιά.
3. Κρατήστε το δοχείο κατακόρυφα, με το σώμα του προς τα πάνω και τοποθετήστε τα χείλη γύρω από το επιστόμιο. Μη δαγκώνετε το επιστόμιο.
4. Ταυτόχρονα, εισπνεύστε αργά και βαθιά από το στόμα. Αφού αρχίσετε να εισπνέετε, πιέστε την κορυφή της συσκευής εισπνοών προς τα κάτω και απελευθερώστε έναν ψεκασμό.
5. Κρατήστε την αναπνοή σας όσο το δυνατόν περισσότερο και, τέλος, απομακρύνετε τη συσκευή εισπνοών από το στόμα σας και εκπνεύστε αργά. Μην εκπνέετε εντός της συσκευής εισπνοών.

Εάν θα πρέπει να γίνει και άλλη εισπνοή, κρατήστε τη συσκευή εισπνοών σε κατακόρυφη θέση για περίπου μισό λεπτό και επαναλάβετε τα βήματα 2 έως 5.

Μετά τη χρήση, κλείστε τη συσκευή με το προστατευτικό καπάκι.

ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ: Μην εκτελείτε τα βήματα 2 έως 5 πολύ γρήγορα.

Εάν εμφανιστεί εκνέφωμα μετά την εισπνοή, είτε από τη συσκευή εισπνοών είτε από τις άκρες του στόματος, η διαδικασία θα πρέπει να επαναλαμβάνεται από το βήμα 2.

Για τους ασθενείς με αδύναμα χέρια, μπορεί να είναι πιο εύκολο να κρατούν τη συσκευή εισπνοών και με τα δύο χέρια. Συνεπώς, οι δείκτες θα πρέπει να τοποθετούνται στην κορυφή της συσκευής εισπνοών και οι δύο αντίχειρες στη βάση της συσκευής.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεπλένουν το στόμα τους ή να κάνουν γαργάρες με νερό ή να βουρτσίζουν τα δόντια τους μετά την εισπνοή (βλέπε παράγραφο 4.4).

Καθαρισμός

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να διαβάζουν το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη προσεκτικά για τις οδηγίες καθαρισμού. Για τον τακτικό καθαρισμό της συσκευής εισπνοών, οι ασθενείς θα πρέπει να απομακρύνουν το καπάκι από το επιστόμιο και να σκουπίζουν το εξωτερικό και το εσωτερικό τμήμα του επιστομίου με ένα στεγνό πανί. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούν νερό ή άλλα υγρά για τον καθαρισμό του επιστομίου.

Οι ασθενείς που βρίσκουν δυσκολία στο συγχρονισμό της ενεργοποίησης του ψεκασμού με την εισπνοή τους, μπορούν να χρησιμοποιούν τον αεροθάλαμο AeroChamber Plus®. Ο ιατρός τους ή ο φαρμακοποιός ή ο νοσηλευτής πρέπει να τους υποδεικνύουν την ορθή χρήση και τη φροντίδα της συσκευής εισπνοών και του αεροθαλάμου καθώς και τον έλεγχο της τεχνικής τους ώστε να εξασφαλίζεται η βέλτιστη απόδοση του εισπνεόμενου φαρμάκου προς τους πνεύμονες. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί από τους ασθενείς που χρησιμοποιούν το AeroChamber Plus® εισπνέοντας συνεχόμενα αργά και βαθιά μέσω του αεροθαλάμου, χωρίς καθυστέρηση μεταξύ ενεργοποίησης και εισπνοής.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη, τη διυδρική φουμαρική φορμοτερόλη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το FOSTER πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (η οποία μπορεί να περιλαμβάνει και παρατήρηση ζωτικών σημείων) σε ασθενείς με καρδιακές αρρυθμίες, ιδιαίτερα κολποκοιλιακό αποκλεισμό τρίτου βαθμού και ταχυαρρυθμίες (επιταχυνόμενοι και/ή ακανόνιστοι καρδιακοί κτύποι), ιδιοπαθή υποβαλβιδική αορτική στένωση, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, σοβαρή καρδιοπάθεια, ιδιαίτερα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμική καρδιοπάθεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αποφρακτικές αγγειοπάθειες, ιδιαίτερα αρτηριοσκλήρυνση, αρτηριακή υπέρταση και ανεύρυσμα.

Προσοχή θα πρέπει να δίνεται κατά τη θεραπεία ασθενών με γνωστή ή ύποπτη επιμήκυνση του διαστήματος QTc, είτε συγγενή είτε φαρμακοεπαγόμενη (QTc>0,44 δευτερόλεπτα). Η φορμοτερόλη αυτή καθ’ αυτή μπορεί να επάγει επιμήκυνση του διαστήματος QTc.

Προσοχή απαιτείται επίσης όταν το FOSTER χρησιμοποιείται από ασθενείς με θυρεοτοξίκωση, σακχαρώδη διαβήτη, φαιοχρωμοκύττωμα και μη αντιμετωπισθείσα υποκαλιαιμία.

Δυνητικά σοβαρή υποκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί ως αποτέλεσμα της θεραπείας με β2-αγωνιστές. Ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται επί εδάφους σοβαρού άσθματος, καθώς αυτή η δράση μπορεί να ενισχυθεί από την υποξία. Η υποκαλιαιμία μπορεί επίσης να ενισχυθεί από τη συγχορηγούμενη θεραπεία με άλλα φάρμακα, τα οποία μπορεί να επάγουν υποκαλιαιμία, όπως τα παράγωγα ξανθίνης, τα στεροειδή και τα διουρητικά (βλέπε παράγραφο 4.5). Προσοχή συνιστάται επίσης επί εδάφους ασταθούς άσθματος όταν μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορα βρογχοδιασταλτικά «διάσωσης». Συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου στον ορό σε τέτοιες περιπτώσεις.

Η εισπνοή φορμοτερόλης μπορεί να προκαλέσει μία αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Συνεπώς, τα επίπεδα γλυκόζης αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε ασθενείς με διαβήτη.

Εάν έχει προγραμματιστεί η χορήγηση αναισθησίας με αλογονωμένα αναισθητικά, θα πρέπει να διασφαλίζεται ότι το FOSTER δεν χορηγείται για 12 ώρες τουλάχιστον πριν την έναρξη της αναισθησίας, καθώς υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών.

Όπως και με όλες τις εισπνεόμενες φαρμακευτικές αγωγές που περιέχουν κορτικοστεροειδή, το FOSTER θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ή λανθάνουσα πνευμονική φυματίωση, μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις των αεροφόρων οδών.

Συνιστάται η θεραπεία με FOSTER να μη διακόπτεται απότομα.

Εάν οι ασθενείς θεωρήσουν ότι η θεραπεία είναι μη αποτελεσματική, θα πρέπει να αναζητείται ιατρική φροντίδα. Η αυξανόμενη χρήση θεραπείας διάσωσης με βρογχοδιασταλτικούς παράγοντες υποδηλώνει μία επιδείνωση της υποκείμενης πάθησης και απαιτεί επαναξιολόγηση της αντιασθματικής θεραπείας. Η αιφνίδια και εξελισσόμενη επιδείνωση του ελέγχου του άσθματος ή της ΧΑΠ είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή και ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε επείγουσα ιατρική αξιολόγηση. Θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για αυξημένη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, είτε εισπνεόμενα είτε από του στόματος, ή για αντιβιοτική θεραπεία εάν υπάρχει η υποψία λοίμωξης.

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία με FOSTER κατά τη διάρκεια μίας έξαρσης ή εάν εμφανίζουν σημαντική ή οξεία επιδείνωση του άσθματος. Σοβαρές σχετιζόμενες με το άσθμα ανεπιθύμητες ενέργειες και εξάρσεις μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με FOSTER. Θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να συνεχίζουν τη θεραπεία, αλλά να αναζητούν ιατρική συμβουλή, εάν τα συμπτώματα του άσθματος παραμένουν μη ελεγχόμενα ή επιδεινώνονται μετά την έναρξη της θεραπείας με FOSTER.

Όπως και με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, μπορεί να προκληθεί παράδοξος βρογχόσπασμος με μία άμεση αύξηση του συριγμού και της ταχύπνοιας μετά τη χορήγηση της δόσης. Αυτό θα πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως με ένα εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης. Θα πρέπει η θεραπεία με το FOSTER να διακόπτεται αμέσως, ο ασθενής να επαναξιολογείται και να ξεκινά η χορήγηση εναλλακτικής θεραπείας, εάν αυτό είναι απαραίτητο.

Το FOSTER δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως η πρώτη θεραπεία του άσθματος.

Για την αντιμετώπιση των οξέων ασθματικών κρίσεων, οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να έχουν πάντοτε διαθέσιμο μαζί τους το βρογχοδιασταλτικό ταχείας έναρξης δράσης, είτε το FOSTER (για ασθενείς που χρησιμοποιούν το FOSTER ως αγωγή συντήρησης και ανακούφισης) ή ένα ξεχωριστό ταχείας έναρξης δράσης βρογχοδιασταλτικό (για ασθενείς που χρησιμοποιούν το FOSTER ως αγωγή συντήρησης μόνο).

Θα πρέπει να υπενθυμίζεται στους ασθενείς να λαμβάνουν το FOSTER καθημερινά, σύμφωνα με τη συνταγογράφηση ακόμη και όταν είναι ασυμπτωματικοί. Οι εισπνοές ανακούφισης με FOSTER πρέπει να λαμβάνονται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του άσθματος, αλλά δεν προορίζονται για τακτική προφυλακτική χρήση, π.χ. πριν από την άσκηση. Για τέτοια χρήση, ένα ξεχωριστό ταχείας έναρξης δράσης βρογχοδιασταλτικό θα πρέπει να εξεταστεί.

Εφόσον ελεγχθούν τα συμπτώματα του άσθματος, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο σταδιακής ελάττωσης της δόσης του FOSTER. Η τακτική εξέταση των ασθενών, καθώς η δοσολογία της θεραπείας μειώνεται, είναι σημαντική. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση του FOSTER (βλέπε παράγραφο 4.2).

Συστηματικές επιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν με τη χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις, που έχουν συνταγογραφηθεί για μεγάλες χρονικές περιόδους. Αυτές οι επιδράσεις είναι πολύ λιγότερο πιθανό να εμφανιστούν με εισπνεόμενα από ότι με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή. Στις πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνονται: σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά που προσομοιάζουν στο σύνδρομο Cushing, επινεφριδιακή καταστολή, μείωση της οστικής πυκνότητας, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, καταρράκτης και γλαύκωμα, και πολύ σπάνια μια σειρά ψυχολογικών ή συμπεριφορικών επιδράσεων που περιλαμβάνουν ψυχοκινητική υπερκινητικότητα, διαταραχή του ύπνου, άγχος, κατάθλιψη ή επιθετικότητα (ιδιαίτερα στα παιδιά).

Συνεπώς, είναι σημαντικό να επαναξιολογείται τακτικά η κατάσταση του ασθενούς, και να μειώνεται η δόση του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς στη χαμηλότερη δόση, κατά την οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος.

Φαρμακοκινητικά δεδομένα χορήγησης μιας δόσης (βλ. παράγραφο 5.2) έδειξαν ότι η χρήση του FOSTER με τον αεροθάλαμο AeroChamber Plus® σε σύγκριση με τη χρήση με το τυπικό επιστόμιο δεν αυξάνει την συνολική συστηματική έκθεση στη φορμοτερόλη, και ελαττώνει την συστηματική έκθεση στην 17-μονοπροπιονική-βεκλομεθαζόνη, ενώ συμβαίνει αύξηση της αμετάβλητης διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης η οποία φθάνει στη συστηματική κυκλοφορία από τους πνεύμονες. Εν τούτοις, αφού η συνολική συστηματική έκθεση στη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και στον ενεργό μεταβολίτη της δεν μεταβάλλεται, δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος συστημικών επιδράσεων από τη χρήση του FOSTER με τον εν λόγω αεροθάλαμο.

Η παρατεταμένη θεραπεία ασθενών με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσει επινεφριδιακή καταστολή και οξεία επινεφριδιακή κρίση. Παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών, που λαμβάνουν από του στόματος ή με εισπνοές, μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες δόσεις διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης, μπορεί να βρίσκονται σε ιδιαίτερο κίνδυνο. Στις καταστάσεις που θα μπορούσαν δυνητικά να προκαλέσουν οξεία επινεφριδιακή κρίση, συμπεριλαμβάνονται ο τραυματισμός, η χειρουργική επέμβαση, η λοίμωξη ή οποιαδήποτε ταχεία ελάττωση της δοσολογίας. Τα συμπτώματα που παρουσιάζονται είναι συνήθως ασαφή και ενδέχεται να περιλαμβάνουν ανορεξία, κοιλιακό άλγος, απώλεια σωματικού βάρους, κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο, υπόταση, μειωμένα επίπεδα συνείδησης, υπογλυκαιμία και σπασμούς. Η επιπρόσθετη κάλυψη με συστηματικά κορτικοστεροειδή θα μπορούσε να εξεταστεί κατά τη διάρκεια περιόδων στρες ή εκλεκτικής χειρουργικής επέμβασης.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την αλλαγή των ασθενών σε θεραπεία με FOSTER, ιδιαίτερα εάν υπάρχει οποιοσδήποτε λόγος υποψίας πλημμελούς επινεφριδιακής λειτουργίας από προηγούμενη συστηματική θεραπεία με στεροειδή.

Οι ασθενείς που αλλάζουν από θεραπεία με από του στόματος σε εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ενδέχεται να συνεχίσουν να διατρέχουν έναν κίνδυνο πλημμελούς επινεφριδιακής εφεδρείας για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα. Οι ασθενείς που έχρηζαν επείγουσας θεραπείας με κορτικοστεροειδή υψηλών δόσεων κατά το παρελθόν ή είχαν λάβει παρατεταμένη θεραπεία με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών ενδέχεται να βρίσκονται επίσης σε κίνδυνο. Αυτή η πιθανότητα υπολειπόμενης βλάβης θα πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε υπ’ όψιν επί επειγουσών και εκλεκτικών καταστάσεων που ενδέχεται να προκαλέσουν στρες, και θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας κορτικοστεροειδών.

Ανάλογα με το βαθμό της επινεφριδιακής βλάβης ενδέχεται να απαιτηθεί η συμβουλή ενός ειδικού πριν τη διενέργεια εκλεκτικής διαδικασίας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι το FOSTER περιέχει μία μικρή ποσότητα αιθανόλης (περίπου 7 mg ανά ψεκασμό). Ωστόσο, σε φυσιολογικές δόσεις, η ποσότητα της αιθανόλης είναι αμελητέα και δεν θέτει τους ασθενείς σε κανέναν κίνδυνο.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεπλένουν το στόμα τους ή να κάνουν γαργάρες με νερό ή να βουρτσίζουν τα δόντια τους μετά την εισπνοή της συνταγογραφηθείσας δόσης για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου στοματοφαρυγγικής καντιντίασης.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη υπόκειται σε έναν εξαιρετικά ταχύ μεταβολισμό μέσω των ενζύμων εστεράσες χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Οι β-αποκλειστές (συμπεριλαμβανομένων των οφθαλμικών σταγόνων) θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθματικούς ασθενείς. Εάν β-αποκλειστές χορηγούνται για επιτακτικούς λόγους, η επίδραση της φορμοτερόλης θα μειωθεί ή θα απαλειφθεί.

Από την άλλη πλευρά, η συγχορηγούμενη χρήση άλλων β-αδρενεργικών φαρμάκων μπορεί δυνητικά να έχει αθροιστικές επιδράσεις. Συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη σύγχρονη συνταγογράφηση θεοφυλλίνης ή άλλων β-αδρενεργικών φαρμάκων με φορμοτερόλη.

Η συγχορηγούμενη θεραπεία με κινιδίνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη, φαινοθειαζίνες, αντιισταμινικά, αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, μπορούν να παρατείνουν το διάστημα QTc και να αυξήσουν τον κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών.

Επί πλέον, η L-ντοπαμίνη, η L-θυροξίνη, η ωκυτοκίνη και το οινόπνευμα μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την καρδιακή ανεκτικότητα στα β2-συμπαθητικομιμητικά.

Η συγχορηγούμενη θεραπεία με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, συμπεριλαμβανομένων παραγόντων με παρόμοιες ιδιότητες, όπως η φουραζολιδόνη και η προκαρβαζίνη, ενδέχεται να επισπεύσουν την εμφάνιση υπερτασικών αντιδράσεων.

Υφίσταται ένας αυξημένος κίνδυνος αρρυθμιών σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχορηγούμενη αναισθησία με αλογονωμένους υδρογονάνθρακες.

Η συγχορηγούμενη θεραπεία με παράγωγα ξανθίνης, στεροειδή ή διουρητικά μπορεί να ενισχύσει μία πιθανή υποκαλιαιμική επίδραση των β2-αγωνιστών (βλ.παράγραφο 4.4). Η υποκαλιαιμία μπορεί να αυξήσει την προδιάθεση για την εμφάνιση αρρυθμιών σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με γλυκοσίδες δακτυλίτιδας.

Το FOSTER περιέχει μία μικρή ποσότητα αιθανόλης. Υπάρχει ένα θεωρητικό ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης σε ιδιαιτέρως ευαίσθητους ασθενείς που λαμβάνουν δισουλφιράμη ή μετρονιδαζόλη.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση ή ενδείξεις ασφάλειας του προωθητικού HFA-134a στην ανθρώπινη κύηση ή γαλουχία. Ωστόσο, μελέτες της επίδρασης του HFA-134a στην αναπαραγωγική λειτουργία και την εμβρυϊκή ανάπτυξη σε πειραματόζωα δεν έχουν αποκαλύψει καμία κλινικά σχετική ανεπιθύμητη ενέργεια.

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν σχετικά κλινικά δεδομένα για τη χρήση του FOSTER σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα με τη χρήση του συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης κατέδειξαν ενδείξεις τοξικότητας στην αναπαραγωγή μετά από υψηλή συστηματική έκθεση (βλ. παράγραφο 5.3 «Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας»). Εξαιτίας των τοκολυτικών δράσεων των β2-συμπαθητικομιμητικών παραγόντων θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά το τελευταίο διάστημα πριν από τον τοκετό. Η χρήση φορμοτερόλης δεν πρέπει να συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης και ιδιαίτερα κατά την ολοκλήρωση της κύησης ή κατά τη διάρκεια του τοκετού, εκτός και αν δεν υπάρχει άλλη (ασφαλέστερη) εδραιωμένη εναλλακτική.

Το FOSTER μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης μόνον εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν σχετικά κλινικά δεδομένα για τη χρήση του FOSTER κατά τη διάρκεια της γαλουχίας στους ανθρώπους.

Αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από πειράματα σε ζώα, είναι εύλογο να υποτεθεί ότι η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη εκκρίνεται στο γάλα, όπως και τα άλλα κορτικοστεροειδή.

Αν και δεν είναι γνωστό κατά πόσον η φορμοτερόλη περνά στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, έχει ανιχνευτεί στο γάλα θηλαζόντων ζώων.

Η χορήγηση του FOSTER σε γυναίκες που θηλάζουν θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το FOSTER είναι απίθανο να έχει οποιαδήποτε επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Καθώς το FOSTER περιέχει διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και διυδρική φουμαρική φορμοτερόλη, μπορεί να αναμένεται ο τύπος και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με κάθε μία από αυτές. Δεν υπάρχει καμία επίπτωση επιπρόσθετων ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη συγχορήγηση των δύο ουσιών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συσχετισθεί με τη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και τη φορμοτερόλη που χορηγούνται ως σταθερός συνδυασμός (FOSTER) και ως μοναδικοί παράγοντες, αναφέρονται πιο κάτω, ταξινομημένες ανά κατηγορία οργανικού συστήματος.

Οι συχνότητες ορίζονται ως:

πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 και <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 και <1/100), σπάνιες (≥1/10.000, <1/1.000) και πολύ σπάνιες (≤1/10.000).

Συχνές και όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) προέρχονται από κλινικές μελέτες σε ασθματικούς ασθενείς και σε ασθενείς με ΧΑΠ.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Κατηγορία Οργανικού Συστήματος | Ανεπιθύμητη Ενέργεια | Συχνότητα |
| Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις | Φαρυγγίτιδα, στοματική καντιντίαση | Συχνές |
| Γρίππη, μυκητιασική λοίμωξη του στόματος, καντιντίαση του στοματοφάρυγγα, καντιντίαση του οισοφάγου, αιδοιοκολπική καντιντίαση, γαστρεντερίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, ρινίτιδα, πνευμονία\* | Όχι συχνές |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Κοκκιοκυτταροπενία | Όχι συχνή |
| Θρομβοκυτταροπενία | Πολύ σπάνια |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Αλλεργική δερματίτιδα | Όχι συχνή |
| Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων του ερυθήματος, του οιδήματος των χειλιών, του προσώπου, των οφθαλμών και του φάρυγγα | Πολύ σπάνιες |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος | Επινεφριδιακή καταστολή | Πολύ σπάνια |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία | Όχι συχνές |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Νευρικότητα | Όχι συχνή |
| Ψυχοκινητική υπερκινητικότητα, διαταραχή ύπνου, άγχος, κατάθλιψη, επιθετικότητα, διαταραχές στη συμπεριφορά (κυρίως στα παιδιά) | Άγνωστη συχνότητα\* |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Κεφαλαλγία | Συχνή |
| Τρόμος, ζάλη | Όχι συχνές |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Γλαύκωμα, καταρράκτης | Πολύ σπάνιες |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | Ωτοσαλπιγγίτιδα | Όχι συχνή |
| Καρδιακές διαταραχές | Αίσθημα παλμών, QT διορθωμένο για επιμήκυνση του διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις, ταχυκαρδία, ταχυαρρυθμίες, κολπική μαρμαρυγή\* | Όχι συχνή |
| Κοιλιακές έκτακτες συστολές, στηθάγχη | Σπάνιες |
| Αγγειακές διαταραχές | Υπεραιμία, έξαψη | Όχι συχνές |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου | Δυσφωνία | Συχνή |
| Βήχας, παραγωγικός βήχας, ερεθισμός του λαιμού, ασθματική κρίση | Όχι συχνές |
| Παράδοξος βρογχόσπασμος | Σπάνια |
| Δύσπνοια, παροξύνσεις του άσθματος | Πολύ σπάνιες |
| Γαστρεντερικές διαταραχές | Διάρροια, ξηροστομία, δυσπεψία, δυσφαγία, αίσθημα καύσου στα χείλη, ναυτία, δυσγευσία | Όχι συχνές |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Κνησμός, εξάνθημα, υπερίδρωση, κνίδωση | Όχι συχνή |
| Αγγειοοίδημα | Σπάνιες |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία | Όχι συχνές |
| Υστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους | Πολύ σπάνια |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | Νεφρίτιδα | Σπάνια |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Περιφερικό οίδημα | Πολύ σπάνια |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων, αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων, αυξημένη ινσουλίνη αίματος, αυξημένα κετονικά σώματα στο αίμα, ελάττωση της κορτιζόλης του πλάσματος\* | Όχι συχνές |
| Αυξημένη αρτηριακή πίεση, μειωμένη αρτηριακή πίεση | Σπάνιες |
| Μειωμένη οστική πυκνότητα | Πολύ σπάνια |

\*ένα σχετιζόμενο μη σοβαρό περιστατικό πνευμονίας αναφέρθηκε από ασθενή που λάμβανε αγωγή FOSTER σε μια βασική κλινική μελέτη σε ασθενείς με ΧΑΠ. Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν με το FOSTER σε κλινικές μελέτες ΧΑΠ ήταν: ελάττωση της κορτιζόλης του πλάσματος και κολπική μαρμαρυγή.

Όπως και με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, μπορεί να εμφανιστεί παράδοξος βρογχόσπασμος (βλέπε παράγραφο 4.4 «Ειδικές Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση»).

Μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν, εκείνες που συνήθως σχετίζονται με τη φορμοτερόλη είναι:

υποκαλιαιμία, κεφαλαλγία, τρόμος, αίσθημα παλμών, βήχας, μυϊκοί σπασμοί και επιμήκυνση του διαστήματος QTc.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνήθως σχετίζονται με τη χορήγηση της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης είναι:

μυκητιασικές λοιμώξεις της στοματικής κοιλότητας, καντιντίαση του στόματος, δυσφωνία και ερεθισμός του λαιμού.

Η δυσφωνία και η καντιντίαση μπορεί να ανακουφιστούν με γαργάρες ή ξέπλυμα του στόματος με νερό ή με βούρτσισμα των δοντιών μετά τη χρήση του προϊόντος. Η συμπτωματική καντιντίαση μπορεί να αντιμετωπιστεί με τοπική αντιμυκητιασική θεραπεία ενώ θα συνεχίζεται η θεραπεία με το FOSTER.

Οι συστηματικές δράσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (π.χ. διπροπιονική βεκλομεθαζόνη) μπορεί να εμφανιστούν ιδιαίτερα όταν αυτά χορηγούνται σε υψηλές δόσεις που έχουν συνταγογραφηθεί για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν επινεφριδιακή καταστολή, μείωση της οστικής πυκνότητας, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, καταρράκτη και γλαύκωμα (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων του εξανθήματος, της κνίδωσης, του κνησμού, του ερυθήματος και του οιδήματος των οφθαλμών, του προσώπου, των χειλιών και του φάρυγγα μπορεί επίσης να εμφανιστούν.

**Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών**

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς :

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 213 2040380/337

Fax: + 30 210 6549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

**4.9 Υπερδοσολογία**

Εισπνεόμενες δόσεις έως και δώδεκα αθροιστικών ψεκασμών του FOSTER (συνολική ποσότητα διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης 1200 μικρογραμμάρια, φορμοτερόλης 72 μικρογραμμάρια) έχουν μελετηθεί σε ασθματικούς ασθενείς. Οι αθροιστικές θεραπείες δεν προκάλεσαν παθολογικές επιδράσεις στα ζωτικά σημεία και δεν παρατηρήθηκαν ούτε σοβαρές ούτε σημαντικές ως προς τη βαρύτητα ανεπιθύμητες ενέργειες.

Υπερβολικές δόσεις φορμοτερόλης ενδέχεται να οδηγήσουν σε επιδράσεις που είναι συνήθεις για τους β2-αδρενεργικούς αγωνιστές: ναυτία, έμετος, κεφαλαλγία, τρόμος, υπνηλία, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, κοιλιακές αρρυθμίες, επιμήκυνση του διαστήματος QTc, μεταβολική οξέωση, υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με φορμοτερόλη, ενδείκνυται η χορήγηση υποστηρικτικής και συμπτωματικής θεραπείας. Τα σοβαρά περιστατικά θα πρέπει να νοσηλεύονται. Μπορεί να εξεταστεί η χρήση καρδιοεκλεκτικών β-αδρενεργικών αποκλειστών, αλλά μόνο με εξαιρετική προσοχή, καθώς η χρήση β-αδρενεργικών αποκλειστών μπορεί να προκαλέσει βρογχόσπασμο. Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα καλίου στον ορό.

Η οξεία εισπνοή δόσεων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης μεγαλύτερων από τις συνιστώμενες μπορεί να οδηγήσει σε παροδική καταστολή της επινεφριδιακής λειτουργίας. Η περίπτωση αυτή δεν απαιτεί επείγουσα δράση καθώς η επινεφριδιακή λειτουργία επανέρχεται εντός ολίγων ημερών, όπως επιβεβαιώνεται από τις μετρήσεις κορτιζόλης στο πλάσμα. Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται με μία δόση επαρκή για τον έλεγχο του άσθματος.

Χρόνια υπερδοσολογία εισπνεόμενης διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης: κίνδυνος επινεφριδιακής καταστολής (βλ. παράγραφο 4.4). Μπορεί να είναι απαραίτητη η παρακολούθηση της επινεφριδιακής εφεδρείας. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται με μία δόση επαρκή για τον έλεγχο του άσθματος.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αδρενεργικά και άλλα φάρμακα για τις αποφρακτικές παθήσεις των αεροφόρων οδών.

**Κωδικός ATC: R03 AK07**

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το FOSTER περιέχει διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και φορμοτερόλη. Αυτά τα δύο δραστικά συστατικά έχουν διαφορετικούς τρόπους δράσης. Όπως και με άλλους συνδυασμούς εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και β2-αγωνιστών, παρατηρούνται αθροιστικές επιδράσεις σε σχέση με τη μείωση των παροξύνσεων του άσθματος.

**Διπροπιονική βεκλομεθαζόνη**

Η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη που χορηγείται μέσω εισπνοών στις συνιστώμενες δόσεις επιδεικνύει γλυκοκορτικοειδική αντιφλεγμονώδη δράση στους πνεύμονες, έχοντας ως αποτέλεσμα τη μείωση των συμπτωμάτων και των παροξύνσεων του άσθματος με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών.

**Φορμοτερόλη**

Η φορμοτερόλη είναι ένας εκλεκτικός β2-αδρενεργικός αγωνιστής που προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων σε ασθενείς με αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών. Η βρογχοδιασταλτική επίδραση εμφανίζεται ταχέως, εντός 1-3 λεπτών μετά την εισπνοή και έχει μία διάρκεια 12 ωρών μετά από τη χορήγηση μίας δόσης.

ΑΣΘΜΑ

Κλινική αποτελεσματικότητα του FOSTER ως αγωγή συντήρησης

Σε κλινικές μελέτες σε ενήλικες, η προσθήκη φορμοτερόλης στη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη βελτίωσε τα ασθματικά συμπτώματα και τη πνευμονική λειτουργία, και μείωσε τις παροξύνσεις.

Σε μία μελέτη 24 εβδομάδων, η επίδραση του FOSTER στη πνευμονική λειτουργία ήταν τουλάχιστον ισοδύναμη με εκείνη του ελεύθερου συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης και υπερέβαινε εκείνη της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης χορηγούμενης ως μονοθεραπείας.

Κλινική αποτελεσματικότητα του FOSTER ως αγωγή συντήρησης και ανακούφισης

Σε μια μελέτη παράλληλων ομάδων 48-εβδομάδων, που περιελάμβανε 1.701 ασθενείς με άσθμα, συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα του FOSTER χορηγούμενου ως αγωγή συντήρησης (1 εισπνοή δις ημερησίως) και ανακούφισης (έως 8 συνολικά εισπνοές ανά ημέρα), με το FOSTER χορηγούμενο ως αγωγή συντήρησης (1 εισπνοή δις ημερησίως), συν σαλβουταμόλη ως απαιτείται, σε ενήλικες ασθενείς με μη-ελεγχόμενο μέτριο έως σοβαρό άσθμα. Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν ότι το FOSTER που χρησιμοποιείται ως αγωγή συντήρησης και ανακούφισης παρέτεινε σημαντικά το χρόνο μέχρι την πρώτη σοβαρή παρόξυνση (\*) σε σύγκριση με το FOSTER που χρησιμοποιείται ως αγωγή συντήρησης συν σαλβουταμόλη ως απαιτείται (p <0,001 τόσο για ΙΤΤ (με πρόθεση για θεραπεία) πληθυσμό όσο και PP (ανά πρωτόκολλο) πληθυσμό). Το ποσοστό των σοβαρών ασθματικών παροξύνσεων ανά ασθενείς / έτος, ήταν σημαντικά μειωμένο στην ομάδα με αγωγή συντήρησης και ανακούφισης έναντι της ομάδας με αγωγή σαλβουταμόλης: 0,1476 έναντι 0,2239 αντίστοιχα (στατιστικά σημαντική μείωση p <0,001). Στους ασθενείς με FOSTER στην ομάδα αγωγής συντήρησης και ανακούφισης παρατηρήθηκε μια κλινικά σημαντική βελτίωση στον έλεγχο του άσθματος. Ο μέσος αριθμός των εισπνοών / ημέρα της ανακουφιστικής θεραπείας και η αναλογία ασθενών με χρήση ανακουφιστικής θεραπείας μειώθηκε παρομοίως και στις δύο ομάδες.

Σημείωση(\*): ως σοβαρή παρόξυνση ορίστηκε η επιδείνωση του άσθματος με αποτέλεσμα την θεραπεία κατόπιν εισαγωγής σε νοσοκομείο ή τμήμα επειγόντων περιστατικών, ή με αποτέλεσμα την αγωγή με συστηματικά στεροειδή για περισσότερες από 3 ημέρες.

Σε μια άλλη κλινική μελέτη, μία εφάπαξ δόση **FOSTER (100+6) mcg** παρείχε ταχεία βρογχοδιασταλτική δράση και ταχεία ανακούφιση από τα συμπτώματα δύσπνοιας παρόμοια με εκείνη της σαλβουταμόλης 200 mcg / δόση σε ασθματικούς ασθενείς, όταν χρησιμοποιείται μεταχολίνη για την πρόκληση βρογχοσυστολής.

ΧΑΠ

Σε δύο μελέτες 48 εβδομάδων εκτιμήθηκε η επίδραση στην πνευμονική λειτουργία και στο ρυθμό των παροξύνσεων (καθορισμένος ως οι περίοδοι με χορήγηση από του στόματος στεροειδών και/ή οι περίοδοι με χορήγηση αντιβιοτικών και/ή νοσηλεία στο νοσοκομείο) σε ασθενείς με βαριά ΧΑΠ (30% <FEV1% <50%).

Μία βασική μελέτη κατέδειξε σημαντική βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας (πρωτεύον τελικό σημείο η μεταβολή στη FEV1 σε σχέση με την προ της δόσεως FEV1) σε σύγκριση με τη φορμοτερόλη μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας (προσαρμοσμένη μέση διαφορά μεταξύ του FOSTER και της φορμοτερόλης: 69 ml) όπως και σε κάθε κλινική επίσκεψη κατά τη διάρκεια όλης της περιόδου θεραπείας (48 εβδομάδες). Η μελέτη κατέδειξε ότι ο μέσος αριθμός παροξύνσεων ανά ασθενή/ετησίως (ρυθμός παροξύνσεων, συν-πρωτεύον τελικό σημείο) ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένος με το FOSTER σε σύγκριση με τη θεραπεία με φορμοτερόλη (προσαρμοσμένος μέσος ρυθμός 0,80 έναντι του 1,12 στην ομάδα της φορμοτερόλης, λόγος προσαρμογής 0,72, p< 0,001) σε περίοδο θεραπείας 48 εβδομάδων σε σύνολο 1.199 ασθενών με βαριά ΧΑΠ. Επιπλέον το FOSTER επιμήκυνε στατιστικά σημαντικά το χρόνο μέχρι την πρώτη παρόξυνση σε σύγκριση με τη φορμοτερόλη. Η ανωτερότητα του FOSTER έναντι της φορμοτερόλης επιβεβαιώθηκε επίσης όσον αφορά τον ρυθμό των παροξύνσεων στις υποομάδες των ασθενών που ελάμβαναν (περίπου 50 % σε κάθε θεραπευτικό σκέλος) ή όχι βρωμιούχο τιοτρόπιο ως συγχορηγούμενη θεραπεία.

Η άλλη βασική μελέτη, η οποία είχε τρία σκέλη και ήταν τυχαιοποιημένη μελέτη παραλλήλων ομάδων 718 ασθενών, επιβεβαίωσε την ανωτερότητα του FOSTER έναντι της θεραπείας με φορμοτερόλη, όσον αφορά στην μεταβολή της προ δόσης FEV1 στο τέλος της θεραπείας (48 εβδομάδων), και κατέδειξε μη κατωτερότητα του FOSTER σε σύγκριση με το συνδυασμό σταθερής δόσης βουδεσονίδης/φορμοτερόλης στην ίδια παράμετρο.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η συστηματική έκθεση στις δραστικές ουσίες διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και φορμοτερόλη στον σταθερό συνδυασμό FOSTER έχει συγκριθεί με εκείνη στα μεμονωμένα συστατικά.

Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν θεραπεία με μία μονή δόση του σταθερού συνδυασμού FOSTER (4 ψεκασμοί των 100/6 μικρογραμμαρίων) ή μία μονή δόση διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης CFC (4 ψεκασμοί των 250 μικρογραμμαρίων) και Φορμοτερόλης HFA (4 ψεκασμοί των 6 μικρογραμμαρίων), η AUC του κύριου δραστικού μεταβολίτη της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης (17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη) και η μέγιστη συγκέντρωσή του στο πλάσμα ήταν αντίστοιχα, 35% και 19% χαμηλότερες με τον σταθερό συνδυασμό σε σύγκριση με το σκεύασμα μη μικρομερών σωματιδίων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης CFC. Αντίθετα, ο ρυθμός απορρόφησης ήταν πιο γρήγορος (0,5 έναντι 2 ωρών) με τον σταθερό συνδυασμό σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με το σκεύασμα μη μικρομερών σωματιδίων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης CFC.

Για τη φορμοτερόλη, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν παρόμοια μετά τη χορήγηση του σταθερού ή του αυτοσχέδιου συνδυασμού και η συστηματική έκθεση ήταν ελαφρώς μεγαλύτερη μετά τη χορήγηση του FOSTER σε σχέση με τον αυτοσχέδιο συνδυασμό.

Δεν υπήρξαν ενδείξεις φαρμακοκινητικών ή φαρμακοδυναμικών (συστηματικών) αλληλεπιδράσεων μεταξύ της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και της φορμοτερόλης.

Σε μελέτη που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές, η χρήση του αεροθαλάμου AeroChamber Plus® σε σύγκριση με τη χρήση του τυπικού επιστομίου αύξησε την απόδοση στους πνεύμονες, του ενεργού μεταβολίτη της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης, 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη, και της φορμοτερόλης, κατά 41% και 45% αντίστοιχα. Η συνολική συστηματική έκθεση παρέμεινε αμετάβλητη για τη φορμοτερόλη, ελαττώθηκε κατά 10% για τη 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη και αυξήθηκε για την αμετάβλητη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη.

Μια μελέτη απόθεσης στον πνεύμονα, η οποία διεξήχθη σε σταθερούς ασθενείς με ΧΑΠ, υγιείς εθελοντές και ασθματικούς ασθενείς κατέδειξε ότι κατά μέσον όρο 33% της ονομαστικής δόσης εναποτίθεται στο πνεύμονα των ασθενών με ΧΑΠ σε σύγκριση με 34% σε υγιείς και 31% σε ασθματικούς ασθενείς. Η έκθεση στο πλάσμα της 17-μονοπροπιονικήςβεκλομεθαζόνης, και της φορμοτερόλης ήταν συγκρίσιμες στις τρεις υπο-ομάδες, κατά τις 24 ώρες που ακολουθούν την εισπνοή. Η συνολική έκθεση στη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με ΧΑΠ σε σύγκριση με την έκθεση στους ασθματικούς ασθενείς και στους υγιείς εθελοντές.

**Διπροπιονική βεκλομεθαζόνη**

Η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη είναι ένα προ-φάρμακο με ασθενή συγγένεια σύνδεσης με τους υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών, το οποίο υδρολύεται μέσω των ενζύμων εστεράσες σε ένα δραστικό μεταβολίτη, τη 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη, η οποία έχει μία περισσότερο ισχυρή τοπική αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα σε σύγκριση με το προ-φάρμακο της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης.

Απορρόφηση, κατανομή και βιομετασχηματισμός

Η εισπνεόμενη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη απορροφάται ταχέως από τους πνεύμονες. Πριν την απορρόφηση υφίσταται εκτεταμένη μετατροπή στον ενεργό μεταβολίτη της μονοπροπιονικής-17-βεκλομεθαζόνης από τα ένζυμα εστεράσες που ανευρίσκονται στους περισσότερους ιστούς. Η συστηματική διαθεσιμότητα του δραστικού μεταβολίτη προέρχεται από τους πνεύμονες (36%) και από τη γαστρεντερική απορρόφηση της χορηγηθείσας δόσης. Η βιοδιαθεσιμότητα της χορηγηθείσας δόσης της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης είναι αμελητέα, ωστόσο η προ-συστηματική μετατροπή σε 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη έχει ως αποτέλεσμα 41% της δόσης να απορροφάται ως ο δραστικός μεταβολίτης.

Σημειώνεται μία κατά προσέγγιση γραμμική αύξηση της συστηματικής έκθεσης με την αύξηση της εισπνεόμενης δόσης.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά την εισπνοή είναι περίπου 2% και 62% της ονομαστικής δόσης για την αμετάβλητη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και τη 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη, αντίστοιχα.

Μετά την ενδοφλέβια δοσολογία, η κατανομή της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και του δραστικού της μεταβολίτη χαρακτηρίζονται από μεγάλη κάθαρση στο πλάσμα (150 και 120 L/h αντίστοιχα), με έναν μικρό όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση για τη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη (20 L) και μεγαλύτερη ιστική κατανομή για το δραστικό της μεταβολίτη (424 L).

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μετρίως υψηλή.

Αποβολή

Η απέκκριση στα κόπρανα αποτελεί την κύρια οδό απέκκρισης της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης, κυρίως με τη μορφή πολικών μεταβολιτών. Η νεφρική απέκκριση της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και των μεταβολιτών της είναι αμελητέα. Οι χρόνοι ημίσειας ζωής της τελικής απέκκρισης είναι 0,5 ώρες και 2,7 ώρες για τη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και τη 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η φαρμακοκινητική της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης σε ασθενείς με νεφρική ή **ηπατική** δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί. Εν τούτοις, καθώς η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη υποβάλλεται σε έναν πολύ γρήγορο μεταβολισμό μέσω των ενζύμων εστεράσες που ανευρίσκονται στο εντερικό υγρό, τον ορό, τους πνεύμονες και το ήπαρ, που οδηγεί στη δημιουργία των περισσότερο πολικών προϊόντων 21-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη, 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη και βεκλομεθαζόνη, η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να τροποποιήσει το φαρμακοκινητικό προφίλ και το προφίλ ασφαλείας της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης.

Καθώς η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη ή οι μεταβολίτες της δεν ανιχνεύονται στα ούρα, μία αύξηση της συστηματικής έκθεσης δεν αναμένεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

**Φορμοτερόλη**

**Απορρόφηση και κατανομή**

Μετά την εισπνοή, η φορμοτερόλη απορροφάται τόσο από τους πνεύμονες όσο και από τη γαστρεντερική οδό. Το κλάσμα μίας εισπνεόμενης δόσης που λαμβάνεται μετά από τη χορήγηση με μία δοσιμετρική συσκευή εισπνοών (MDI) μπορεί να ποικίλλει μεταξύ 60% και 90%. Τουλάχιστον 65% του κλάσματος που λαμβάνεται, απορροφάται από τη γαστρεντερική οδό. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του αμετάβλητου φαρμάκου στο πλάσμα εμφανίζονται εντός 0,5 έως 1 ώρας μετά από την από του στόματος χορήγηση. Η σύνδεση της φορμοτερόλης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 61-64% και το 34% συνδέεται με τη λευκωματίνη. Δεν σημειώθηκε κορεσμός της σύνδεσης εντός του εύρους των συγκεντρώσεων που επετεύχθησαν με τις θεραπευτικές δόσεις. Ο χρόνος ημίσειας ζωής απέκκρισης που προσδιορίζεται μετά την από του στόματος χορήγηση είναι 2-3 ώρες. Η απορρόφηση της φορμοτερόλης είναι γραμμική μετά από εισπνοή 12 έως 96 μg φουμαρικής φορμοτερόλης.

 Βιομετασχηματισμός

Η φορμοτερόλη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό και η κύρια οδός ενέχει την άμεση σύζευξη με τη φαινολική ομάδα υδροξυλίου. Το σύμπλοκο γλυκουρονιδίου-οξέος είναι αδρανές. Η δεύτερη μείζονα οδός ενέχει την Ο-απομεθυλίωση ακολουθούμενη από σύζευξη με τη φαινολική 2’-ομάδα υδροξυλίου. Τα ισοένζυμα CYP2D6, CYP2C19 και CYP2C9 του κυτοχρώματος P450 ενέχονται στην Ο-απομεθυλίωση της φορμοτερόλης. Το ήπαρ φαίνεται ότι αποτελεί την κύρια θέση μεταβολισμού. Η φορμοτερόλη δεν αναστέλλει τα ένζυμα του CYP450 σε θεραπευτικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Αποβολή

Η αθροιστική απέκκριση της φορμοτερόλης στα ούρα μετά από μία μονή εισπνοή από μία συσκευή εισπνοών ξηράς σκόνης αυξήθηκε γραμμικά στο δοσολογικό εύρος των 12-96 μg. Κατά μέσο όρο, 8% και 25% της δόσης απεκκρίνεται ως αμετάβλητη και ολική φορμοτερόλη, αντίστοιχα. Βάσει των συγκεντρώσεων στο πλάσμα που έχουν μετρηθεί μετά από εισπνοή μίας μονής δόσης 120 μg από 12 υγιείς συμμετέχοντες, ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής απέκκρισης υπολογίστηκε ότι είναι 10 ώρες. Τα (R,R-) και (S,S-) εναντιομερή αντιστοιχούσαν σε περίπου 40% και 60% του αμετάβλητου φαρμάκου που απεκκρίθηκε στα ούρα, αντίστοιχα. Η σχετική αναλογία των δύο εναντιομερών παρέμεινε σταθερή εντός του δοσολογικού εύρους που μελετήθηκε, και δεν υπήρξαν ενδείξεις σχετικής συσσώρευσης ενός εναντιομερούς έναντι του άλλου μετά από επαναλαμβανόμενη δοσολογία.

Μετά από του στόματος χορήγηση (40 έως 80 μg), 6% έως 10% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο σε υγιείς συμμετέχοντες. Έως και 8% της δόσης ανακτήθηκε ως γλυκουρονίδιο. Συνολικά 67% μίας από του στόματος δόσης φορμοτερόλης απεκκρίθηκε στα ούρα (κυρίως ως μεταβολίτες) και το υπόλοιπο απεκκρίθηκε στα κόπρανα. Η νεφρική κάθαρση της φορμοτερόλης είναι 150 ml/λεπτό.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική/Νεφρική δυσλειτουργία: η φαρμακοκινητική της φορμοτερόλης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Όμως καθώς η φορμοτερόλη απεκκρίνεται πρωτίστως μέσω ηπατικού μεταβολισμού, μπορεί να αναμένεται αυξημένη έκθεση στους ασθενείς με βαριά ηπατική κίρρωση.

**5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Η τοξικότητα που έχει παρατηρηθεί σε μελέτες σε πειραματόζωα με διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και φορμοτερόλη, χορηγούμενων σε συνδυασμό ή ξεχωριστά, συνίσταται κυρίως σε επιδράσεις σχετιζόμενες με υπερβολική φαρμακολογική δράση. Σχετίζονται με την ανοσοκατασταλτική δράση της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και με τις γνωστές καρδιαγγειακές επιδράσεις της φορμοτερόλης που είναι εμφανείς κυρίως σε σκύλους. Δεν παρατηρήθηκε ούτε αύξηση της τοξικότητας ούτε και εμφάνιση μη αναμενόμενων ευρημάτων με τη χορήγηση του συνδυασμού.

Μελέτες αναπαραγωγής σε επίμυες κατέδειξαν δοσο-εξαρτώμενες επιδράσεις. Ο συνδυασμός σχετίσθηκε με μειωμένη γονιμότητα σε θηλυκά ζώα και εμβρυοτοξικότητα. Υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών σε κυοφορούντα ζώα είναι γνωστό ότι προκαλούν ανωμαλίες στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, συμπεριλαμβανομένων της χειλεο-υπερωιοσχιστίας και της καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου, και είναι πιθανό ότι οι δράσεις που παρατηρήθηκαν με τον συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης/φορμοτερόλης οφείλονταν στην διπροπιονική βεκλομεθαζόνη. Αυτές οι δράσεις σημειώθηκαν μόνο με υψηλή συστηματική έκθεση στον δραστικό μεταβολίτη 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη (200 φορές τα αναμενόμενα επίπεδα στο πλάσμα των ασθενών). Επιπροσθέτως σε μελέτες σε πειραματόζωα παρατηρήθηκαν αυξημένη διάρκεια κυοφορίας και τοκετού, μία δράση που οφείλεται στις γνωστές τοκολυτικές δράσεις των β2-συμπαθητικομιμητικών. Αυτές οι επιδράσεις σημειώθηκαν όταν τα επίπεδα φορμοτερόλης στο μητρικό πλάσμα ήταν κατώτερα από τα επίπεδα που αναμένονταν σε ασθενείς που λάμβαναν το FOSTER.

Μελέτες γονοτοξικότητας που διεξήχθησαν με έναν συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης/ φορμοτερόλης δεν υποδηλώνουν μεταλλαξιογόνο δυναμικό. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με τον προτεινόμενο συνδυασμό. Ωστόσο, δεδομένα από πειραματόζωα που αναφέρθηκαν για τα μεμονωμένα συστατικά δεν υποδηλώνουν κανέναν δυνητικό κίνδυνο καρκινογένεσης στον άνθρωπο.

Προκλινικά δεδομένα σε σχέση με το ελεύθερο\_CFC προωθητικό HFA-134a δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφαλείας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγή.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Norflurane (HFA-134a), άνυδρη αιθανόλη, υδροχλωρικό οξύ

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

20 μήνες.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Πριν τη διάθεση στον ασθενή:

Να φυλάσσεται στο ψυγείο (2-8°C) (για ένα μέγιστο διάστημα 15 μηνών).

Μετά τη διάθεση:

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25°C (για ένα μέγιστο διάστημα 5 μηνών).

Το δοχείο περιέχει ένα υγρό υπό πίεση. Να μην εκτίθεται σε θερμοκρασίες υψηλότερες από 50°C. Μην τρυπάτε το δοχείο.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το διάλυμα για εισπνοή περιέχεται σε έναν υπό πίεση περιέκτη αλουμινίου, ο οποίος σφραγίζεται με δοσιμετρική βαλβίδα και προσαρμόζεται σε πλαστικό ενεργοποιητή πολυπροπυλενίου. Φέρει επιστόμιο και προστατευτικό πλαστικό καπάκι.

Κάθε συσκευασία περιέχει:

1 υπό πίεση περιέκτη που παρέχει 120 ψεκασμούς ή

2 υπό πίεση περιέκτες που παρέχουν 120 ψεκασμούς έκαστος ή

1 υπό πίεση περιέκτη που παρέχει 180 ψεκασμούς

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Για τα φαρμακεία*:*

Σημειώστε την ημερομηνία διάθεσης στον ασθενή πάνω στη συσκευασία.

Βεβαιωθείτε ότι υφίσταται ένα χρονικό περιθώριο τουλάχιστον 5 μηνών μεταξύ της ημερομηνίας διάθεσης στον ασθενή και της ημερομηνίας λήξης που είναι τυπωμένη στη συσκευασία.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

CHIESI HELLAS ΑΕΒΕ

Κ. Καραμανλή 89,

15125 Μαρούσι, Ελλάδα

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Μάρτιος 2014