

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

FOTEROL

12 mcg

prašak za inhaliranje, tvrda kapsula

formoterol fumarat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVI SASTAV

Svaka kapsula sadrži 12 mcg formoterol fumarat dihidrata.

Pomoćne supstance:

Laktoza monohidrat 24 988 mcg

Za cjeloviti spisak pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za inhaliranje, tvrda kapsula.

Prozirne i bezbojne kapsule koje sadrže bijeli ili gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Foterol se koristi u liječenju astme (uključujući noćnu astmu i simptome izazvane vježbanjem) pacijenata koji se liječe inhalacionim kortikosteroidima koji također zahtijevaju terapiju dugodjelujućim beta agonistima u skladu sa trenutno važećim smjernicama liječenja.

Foterol je namijenjen za ublažavanje reverzibilne opstrukcije disajnih puteva kod bolesnika s hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOPB) koji zahtijevaju dugoročnu bronhodilatatornu terapiju.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Za primjenu kod odraslih (uključujući i starije osobe) i kod djece starosne dobi od 6 godina i starije.

Odrasli (uključujući i starije osobe)

Astma

Foterol treba propisivati kao dodatak terapiji inhalacionim kortikosteroidima.

Redovna terapija održavanja: jedna inhalacija kapsule (ekvivalentna 12 mikrograma formoterola) dva puta dnevno, kod težih slučajeva dvije inhalacije kapsule dva puta dnevno. Ovakav režim doziranja pruža simptomatsko olakšanje tokom dana i noći. Preporučena maksimalna dnevna doza je 48 mikrograma na dan.

Foterol ne treba koristiti za olakšanje akutnih simptoma napada astme. U slučaju akutnog napada, treba upotrijebiti kratkodjelujući beta-2-agonist (vidjeti poglavlje 4.4).

Hronična opstruktivna bolest pluća

Redovna terapija održavanja: jedna inhalacija kapsule (ekvivalentna 12 mikrograma formoterola) dva puta dnevno.

Djeca starosne dobi od 6 godina i starija

Astma

Foterol treba propisivati samo kao dodatak terapiji inhalacionim kortikosteroidima.

Redovna terapija održavanja: jedna inhalacija kapsule (ekvivalentna 12 mikrograma formoterola) dva puta dnevno.

Preporučena maksimalna dnevna doza je 24 mikrograma na dan.

Kada je zahtijevan tretman liječenja inhalacionim kortikosteroidom i dugodjelujućim beta-2-agonistom (LABA) kod djece starosne dobi između 6-12 godina, preporučuje se primjena kombinacije lijekova, izuzev u slučajevima kada je pogodnija odvojena primjena inhalacionog kortikosteroida i dugodjelujućeg beta-2-agonista (vidjeti poglavlje 4.4).

Foterol se ne treba koristiti za olakšanje akutnih simptoma napada astme. U slučaju akutnog napada, treba upotrijebiti kratkodjelujući beta-2-agonist (vidjeti poglavlje 4.4).

Hronična opstruktivna bolest pluća

Nije prikladno.

Djeca mlađa od 6 godina

Foterol se ne preporučuje za primjenu kod djece mlađe od 6 godina.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega i jetre

Nema teoretskih razloga koji ukazuju da doziranje Foterol-a zahtijeva prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem bubrega ili jetre, međutim nema kliničkih podataka koja podržavaju njegovu upotrebu kod ovih grupa pacijenata.

Starije osobe (stariji od 65 godina)

Farmakokinetika formoterola nije ispitivana kod starije populacije. Dostupni podaci iz kliničkih studija provedenih na starijim pacijentima ne ukazuju da doziranje treba biti drugačije u odnosu na ostale odrasle pacijente.

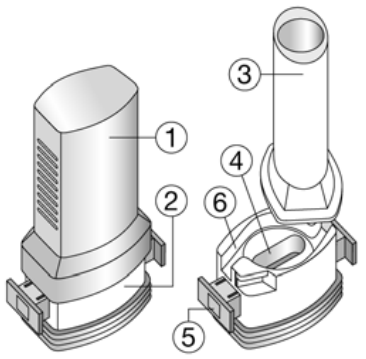
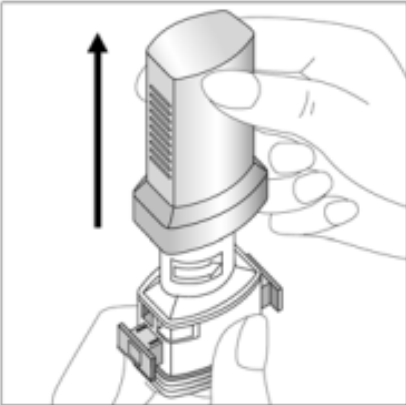
Način primjene

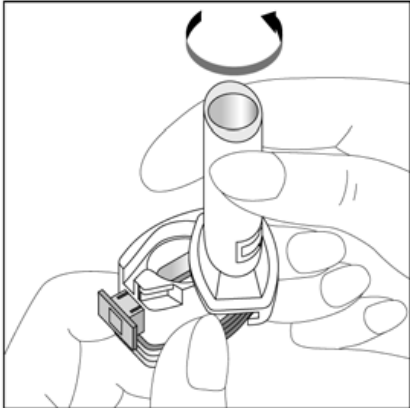
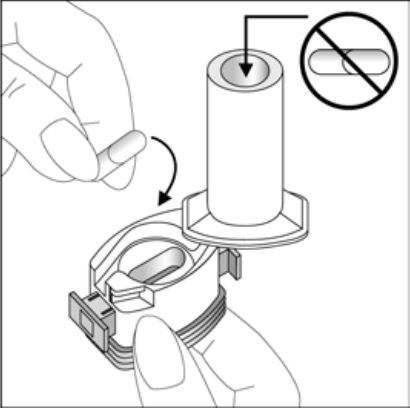
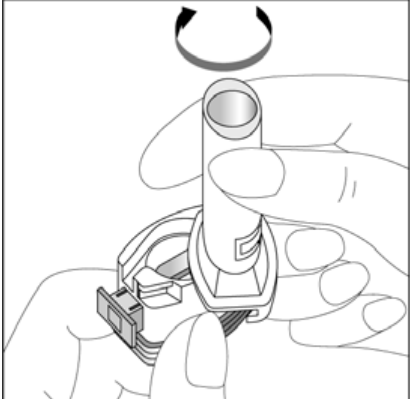
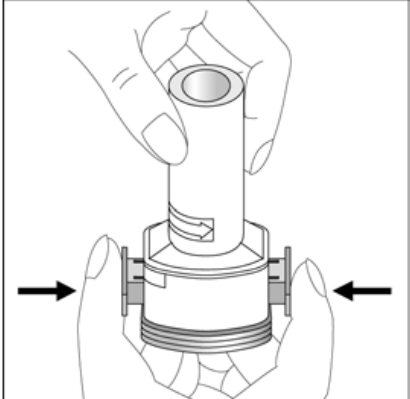
Foterol prašak za inhaliranje, tvrda kapsula, treba koristiti isključivo sa uređajem za inhaliranje koji dolazi u pakovanju lijeka Foterol.



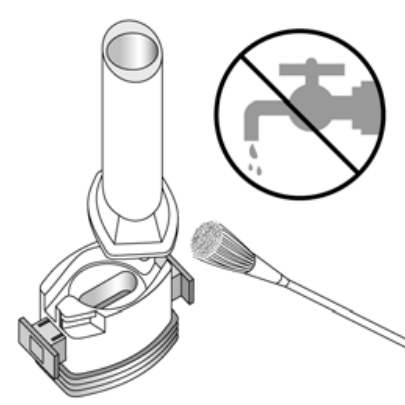
Kako bi se osigurala pravilna primjena lijeka, ljekar ili drugi zdravstveni radnik trebaju pokazati pacijentu kako koristiti uređaj za inhaliranje. Djetetu treba pokazati kako ispravno koristiti uređaj za inhaliranje koji smije koristiti samo uz pomoć odrasle osobe.

Za pacijenta je bitno da zna da se želatinska kapsula može povremeno raspasti te da se mali komadi želatine mogu naći u ustima ili grlu nakon inhalacije. Pacijent može biti siguran da je želatin bezopasan, da će omekšati u ustima te da se može progutati. Tendencija da do ovoga dođe svedena je na minimum kada se kapsula ne probije više od jedanput.

Kapsule se trebaju izvaditi iz blistera **jedino neposredno** prije primjene.

	<p>Uređaj za inhaliranje se sastoji iz sljedećih dijelova:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Zatvarač koji štiti nastavak za usta baze,2. Baza koja omogućava pravilno oslobađanje lijeka iz kapsule, <p>Baza se sastoji iz sljedećih dijelova:</p> <ol style="list-style-type: none">3. Nastavak za usta,4. Komora za kapsulu,5. Dugme sa "krilcima" (projektni dijelovi sa strana) i igle sa svake strane,6. Kanal ulaznog zraka.
<p>Uputstvo za pravilnu upotrebu</p> 	<ol style="list-style-type: none">1. Skinite zatvarač.

	<p>2. Otvorite pregradu za kapsulu. Držite bazu uređaja za inhaliranje čvrsto i okrenite nastavak za usta u pravcu strelice koja se nalazi na dnu nastavka za usta, kako bi otvorili pregradu za kapsulu.</p>
	<p>3. Pobrinite se da Vam je prst u potpunosti suh. Uzmite jednu kapsulu iz blister pakovanja. Stavite je koso u pregradu za kapsulu na bazi uređaja za inhaliranje. Važno je da kapsulu izvadite iz blister pakovanja jedino neposredno prije primjene. VAŽNO: Ne stavljajte kapsulu u nastavak za usta!</p>
	<p>4. Zatvorite pregradu kapsule okretanjem nastavka za usta unazad (u obrnutom smjeru strelice) dok ne čujete zvuk „klik“.</p>
	<p>5. Da bi se oslobodio prašak iz kapsule: Držite uređaj za inhaliranje u uspravnom položaju sa nastavkom za usta okrenutim prema gore. Probušite kapsulu istovremenim čvrstim pritiskom dvije tipke koje se nalaze sa strana a zatim pustite tipke. Ovo uradite samo jednom. Napomena: Kapsula se može rascijepiti kod ovog koraka te se mali želatinski fragmenti mogu naći u Vašim ustima ili grlu. Međutim, želatin je jestiv i stoga nije štetan.</p>

		<p>6. Izdahnite u potpunosti.</p>
		<p>7. Da bi udahnuli lijek duboko u Vaše disajne puteve:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stavite nastavak za usta u usta i nagnite glavu malo unazad. • Zatvorite usne čvrsto oko nastavka za usta. • Udišite brzo, stalno i što je dublje moguće. <p>Napomena: Trebalo bi da čujete zujanje jer se kapsula okreće u prostoru iznad pregrade za kapsulu. Ako ne čujete zujanje, otvorite pregradu za kapsulu i provjerite da li je kapsula zaglavljena u pregradi za kapsulu ili ne. Nakon toga, ponovite korak 7. Ne pokušavajte olabaviti kapsule ponovnim pritiskanjem tipki.</p>
		<p>8. Nakon disanja kroz uređaj za inhaliranje, zadržite dah dokle god se osjećate komotno i dok uklanjate uređaj za inhaliranje iz Vaših usta. Zatim, izdahnite kroz nos. Otvorite pregradu za kapsulu kako bi vidjeli da li je ostalo praška u kapsuli. Ako jeste, ponovite korake od 6 do 8.</p>
		<p>9. Nakon što ste upotrijebili sav prašak, otvorite pregradu za kapsulu (vidjeti korak 2). Uklonite praznu kapsulu i uzmite suhu maramicu ili mekanu četkicu kako bi uklonili ostatke praška unutar pregrade.</p> <p>Napomena: NEMOJTE KORISTITI VODU da biste očistili uređaj za inhaliranje.</p>
		<p>10. Zatvorite nastavak za usta i vratite zatvarač.</p>

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u poglavlju 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza prilikom upotrebe

Smrt povezana sa astmom

Formoterol, aktivna supstanca lijeka Foterol, pripada grupi događajućih beta-2-adrenergičnih agonista (LABA). U studiji sa salmeterolom, drugačijim dugodjelujućim beta-2-agonistom, veća stopa smrtnosti zabilježena je kod pacijenata koji su se liječili salmeterolom (13/13, 176) u odnosu na

placebo grupu (3/13, 179). Nije provedena adekvatna studija koja utvrđuje da li se stopa smrtnosti povezana sa astmom povećava sa primjenom formoterola.

U liječenju astme

Foterol se ne smije upotrebljavati (i nije dovoljan) kao lijek prvog izbora za astmu.

Koristite Foterol jedino kao dodatak inhalacionim kortikosteroidima (ICS) kod liječenja pacijenata sa astmom, koji nisu adekvatno kontrolisani liječenjem sa samim ICS ili čija ozbiljnost bolesti jasno opravdava početak liječenja i sa ICS i sa LABA.

Djecu do 6 godina starosti ne treba liječiti sa formoterolom jer nema dovoljno iskustva o primjeni kod ove grupe pacijenata. Za djecu starosne dobi od 6 do 12 godina preporučuje se primjena kombinacije lijekova u slučajevima gdje je potrebno liječenje sa ICS i LABA, osim u slučajevima gdje je prikladnije liječenje posebno sa ICS i LABA.

Foterol ne treba koristiti zajedno sa drugim LABA.

Kada god je Foterol propisan, treba ispitati adekvatnost antiinflamatorne terapije koju pacijenti primaju. Nakon uvođenja Foterol-a u terapiju, pacijente treba savjetovati da nastave sa uzimanjem nepromijenjene antiinflamatorne terapije, čak i kada im se simptomi poboljšaju.

Dnevnu dozu Foterol-a ne treba povećavati iznad maksimalne preporučene doze (vidjeti poglavlje 4.2).

Nakon što se postigne kontrola simptoma astme, može se razmotriti mogućnost postepenog smanjenja doze Foterol-a. Kada se prekine liječenje važni su redovni pregledi pacijenata. Mora se upotrebljavati najniža učinkovita doza lijeka Foterol.

Tokom liječenja formoterolom mogu se javiti ozbiljna neželjena dejstva povezana sa astmom i egzacerbacije. Kliničke studije sa formoterolom ukazuju na veću učestalost ozbiljnih astmatičnih egzacerbacija kod pacijenata koji su uzimali formoterol u odnosu na pacijente koji su uzimali placebo, posebno kod pacijenata starosne dobi od 5-12 godina (vidjeti poglavlje 5.1). Ove studije ne omogućavaju preciznu kvantifikaciju razlika između stopa ozbiljnih astmatičnih egzacerbacija liječenih grupa pacijenata.

Pacijente treba savjetovati da ukoliko nakon početka primjene formoterola simptomi i dalje potraju ili se broj doza formoterola potrebnih za kontrolu njihovih simptoma poveća, to obično ukazuje na pogoršanje osnovnog stanja. U takvim slučajevima, pacijente treba savjetovati da nastave sa liječenjem ali da potraže savjet ljekara što je prije moguće.

Pacijenti ne trebaju započinjati terapiju sa formoterolom ili povećavati dozu za vrijeme teške akutne astmatične egzacerbacije ili ako imaju značajno ili akutno pogoršanje astme.

Formoterol se ne smije koristiti za ublažavanje akutnih simptoma astme. U slučaju akutnog napada treba se upotrijebiti kratkodjelujući beta-2-agonist. Pacijente treba obavijestiti o potrebi da odmah potraže medicinsku pomoć ukoliko se astma iznenadno pogorša.

Prateća oboljenja

Potrebna je posebna pažnja i nadzor, sa posebnim naglaskom na limite doziranja, kod pacijenata koji primaju formoterol kada su prisutna sljedeća stanja:

Ishemijska bolest srca, srčane aritmije, posebno AV blok trećeg stepena, teška srčana dekompenzacija, idiopatska subvalvularna aortna stenoza, teška hipertenzija, aneurizma, feohromocitom, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija, tireotoksikoza ili drugi teški kardiovaskularni poremećaji kao što su tahiaritmija ili teška srčana insuficijencija.

Formoterol može uzrokovati produženje QTc intervala. Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s produženjem QTc intervala i bolesnika koji uzimaju lijekove koji utiču na QTc interval (vidjeti poglavlje 4.5).

Savjetuje se poseban oprez ukoliko se teofilin i formoterol istovremeno primjenjuju kod bolesnika s već postojećom bolesti srca.

Zbog hiperglikemijskih učinaka β 2-stimulatore, uključujući formoterol, preporučuje se dodatno praćenje glukoze u krvi bolesnika s dijabetesom.

Hipokalijemija

Potencijalno ozbiljna hipokalijemija može nastati zbog terapije β 2-agonistima, uključujući formoterol. Poseban oprez preporučuje se kod teške astme jer hipoksija i istovremena primjena mogu povećati rizik od hipokalijemije (vidjeti poglavlje 4.5). U ovim situacijama, preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Paradoksalni bronhospazam

Kao i kod drugih inhalacionih terapija treba imati na umu i potencijalni paradoksalni bronhospazam. Ukoliko se javi, primjenu treba odmah prekinuti i zamijeniti sa alternativnom terapijom.

Foterol prašak za inhaliranje, tvrda kapsula sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktoze ili malapsorpcijom glukoza-galaktoza ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Pogrešan način primjene

Zabilježeni su slučajevi pacijenata koji su greškom gutali formoterol kapsule umjesto stavljanja kapsule u uređaj za inhaliranje. Većina ovih ingestija nije povezana sa neželjenim dejstvima. Zdravstveni radnici trebaju razgovarati sa pacijentima kako pravilno koristiti Foterol (vidjeti poglavlje 4.2). Ljekar treba pitati pacijenta kako koristi Foterol ukoliko pacijent kojem je propisan Foterol ne primijeti poboljšanje u disanju.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nema kliničkih podataka koji podržavaju savjete navedene u tekstu ispod, ali iz razmatranja prvog principa mogle bi se očekivati sljedeće interakcije:

Lijekovi kao što su kinidin, dizopiramid, prokainamid, fenotiazini, antihistaminici, triciklični antidepresivi i eritromicin mogu biti povezani sa produženjem QTc intervala i povećanim rizikom od ventrikularne aritmije (vidjeti poglavlje 4.4).

Istovremena primjena drugih simpatomimetika može pojačati neželjena dejstva formoterola i zahtijevati titraciju doze.

Primjeni formoterola treba oprezno pristupiti kod pacijenata koji su liječeni inhibitorima monoamino oksidaze, makrolidima ili tricikličnim antidepresivima, budući da mogu potencirati djelovanje β 2-adrenergičnih stimulatora na kardiovaskularni sistem.

Istovremena primjena sa derivatima ksantina, steroidima ili diureticima može pojačati mogući hipokalijemijski efekat β 2-agonista. Hipokalijemija može povećati osjetljivost od srčanih aritmija (na primjer, kod pacijenata liječenih digitalisom) (vidjeti poglavlje 4.4).

Postoji povećan rizik od pojave aritmija kod bolesnika koji istovremeno primaju anesteziju s halogeniranim ugljikovodicima.

Bronhodilatatorni efekat formoterola se može povećati primjenom antiholinergičnih lijekova.

β -adrenergični blokatori mogu oslabiti ili inhibirati učinak formoterola. Formoterol stoga ne treba davati zajedno s β -adrenergičnim blokatorima (uključujući kapi za oči) osim ako za to ne postoje razlozi.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu zabilježeni teratogeni efekti u studijama na životinjama. Tokom ispitivanja na životinjama formoterol je uzrokovao gubitke implantacije kao i smanjenje ranog postnatalnog preživljavanja i tjelesne mase pri rođenju. Učinci su se pojavili pri znatno većim sistemskim izloženostima od onih koji su postignuti tokom kliničke primjene formoterola. Međutim, dok se ne stekne daljnje iskustvo, ne preporučuje se primjena formoterola za vrijeme trudnoće (naročito na kraju trudnoće ili za vrijeme poroda) osim ako nije uspostavljena druga alternativa. Kao i kod svih drugih lijekova, primjena u toku trudnoće se treba razmotriti jedino ukoliko je očekivana korist za majku veća nego bilo koji rizik za fetus.

Dojenje

Kod štakora su otkrivene male količine supstance u majčinom mlijeku ali nije poznato prolazi li formoterol u mlijeko ljudi, stoga se majke koje uzimaju formoterol trebaju suzdržati od dojenja svojih dojenčadi.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju formoterola na plodnost ljudi. Nije zabilježeno smanjenje plodnosti u izvedenim studijama na mužjacima i ženama štakorima (vidjeti poglavlje 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Pacijente kod kojih se javi vrtoglavica ili druga slična neželjena dejstva treba savjetovati da se suzdrže od upravljanja vozilima i rada na mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Neželjena dejstva (Tabela 1) su rangirana prema silaznom redoslijedu učestalosti na slijedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); vrlo rijetko ($< 1/10,000$); nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su rangirana u cilju smanjenja ozbiljnosti.

Tabela 1

Klasa organskih sistema	Učestalost	Neželjena dejstva
-------------------------	------------	-------------------

Poremećaji imunog sistema	vrlo rijetko	reakcije preosjetljivosti (uključujući hipotenziju, angioneurotski edem)
	rijetko	reakcije preosjetljivosti npr. bronhospazam, egzantem, urtikarija, svrbež
Poremećaji metabolizma i prehrane	rijetko	hipokalijemija
	vrlo rijetko	hiperglikemija
Psihijatrijski poremećaji	manje često	agitacija, anksioznost, nervoza, nemir, poremećaj spavanja
Poremećaji centralnog nervnog sistema	često	glavobolja, tremor
	manje često	vrtočlavlja
	vrlo rijetko	disgeuzija
Srčani poremećaji	često	palpitacije
	manje često	tahikardija
	rijetko	srčane aritmije npr. atrijalna fibrilacija, supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole
	vrlo rijetko	periferni edem, angina pektorisa, produženje QTc intervala
Poremećaji respiratornog, torakalnog i medijastinalnog sistema	manje često	bronhospazam, iritacija grla uključujući paradoksalni bronhospazam, pogoršanje akutne astme*
	nije poznato	kašalj**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	nije poznato	osip**
Poremećaji probavnog sistema	manje često	suha usta
	rijetko	mučnina
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	manje često	grčevi u mišićima, mijalgija
Pretrage	nije poznato	povišen krvni pritisak (uključujući hipertenziju)**
Vaskularni poremećaji	vrlo rijetko	varijacije krvnog pritiska

* Procenat pacijenata sa ozbiljnim pogoršanjem astme u kliničkim studijama je bio veći kod pacijenata koji su uzimali formoterol u odnosu na placebo, a najveća brojčana neravnoteža je primijećena kod djece starosne dobi od 5 do 12 godina (vidjeti poglavlja 4.4. i 5.1).

** Ova neželjena dejstva su zabilježena kod pacijenata koji su uzimali formoterol za vrijeme post-marketinškog iskustva.

Kao i kod svih inhalacionih terapija, paradoksalni bronhospazam može se javiti u vrlo rijetkim slučajevima (vidjeti poglavlje 4.4). Liječenje β 2-agonistima može dovesti do povećanja koncentracije inzulina u krvi, slobodnih masnih kiselina, glicerola i ketonskih tijela. Pomoćna supstanca laktoza sadrži male količine proteina mlijeka što može izazvati alergijske reakcije.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva

Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Do danas nema kliničkih iskustava o upravljanju predoziranjem, međutim, predoziranje formoterolom bi vjerovatno dovelo do učinaka koji su tipični za β 2-adrenergične agoniste: mučnina, povraćanje, glavobolja, tremor, pospanost, palpitacije, tahikardija, ventrikularna aritmija, metabolička acidoza, hipokalijemija, hiperglikemija, produžen QTc interval, hipertenzija.

Liječenje

Koristi se suportivno i simptomatsko liječenje. Ozbiljne slučajeve treba hospitalizirati.

Može se razmotriti primjena kardioselektivnih beta-blokatora, no samo s iznimnim oprezom jer primjena β -adrenergičnih blokatora može izazvati bronhospazam.

Treba pratiti koncentraciju kalijuma u serumu.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje opstruktivnih plućnih bolesti; adrenergični, inhalacioni, selektivni agonisti β 2-adrenergičnih receptora, formoterol

ATC oznaka: R03AC13

Formoterol je snažni selektivni β 2-adrenergični stimulator. Bronhodilatatorno dejstvo ispoljava kod pacijenata sa reverzibilnom opstrukcijom disajnih puteva. Bronhodilatatorno dejstvo nastupa brzo, (unutar 1-3 minute) i dalje je znatno i 12 sati nakon inhalacije.

Formoterol se pokazao efikasan kod muškaraca u sprječavanju bronhospazma izazvanog vježbom i metaholinom.

Formoterol je ispitivan u liječenju stanja povezanih sa HOPB i dokazano je da poboljšava simptome, plućnu funkciju i kvalitet života. Formoterol djeluje na reverzibilnu komponentu bolesti.

Pogoršanja ozbiljne astme

Placebo-kontrolisane kliničke studije od najmanje 4 sedmice trajanja terapije sa formoterolom ukazuju na veću učestalost pogoršanja ozbiljne astme kod pacijenata koji su uzimali formoterol u odnosu na pacijente koji su uzimali placebo, posebno kod pacijenata starosne dobi od 5 do 12 godina.

	Placebo	Formoterol 12 mcg 2x dnevno	Formoterol 24mcg 2x dnevno	Albuterol
Placebo-kontrolisane kliničke studije od najmanje 4 sedmice trajanja terapije	0,3%	0,9% (formoterol 10-12 mcg 2x dnevno)	1,9%	
Kombinovani podaci iz dvije dvostruko-slijepa, randomizirane, placebo-kontrolisane studije paralelnih grupa u trajanju od 12 sedmica Starosna dob \geq 12 godina n=1095	0,7% (2/277)	0,4% (1/275)	3,3% (9/271)	0,7% (2/272)
Multicentrična, randomizirana, dvostruko-slijepa, placebo-kontrolisana studija paralelne grupe u trajanju od 16 sedmica.	0,2% (1/514)	0,6% (3/527) 0,2%(1/517) Otvorena grupa liječenja - 12 mcg 2x dnevno plus do dvije dodatne doze na dan	0,4% (2/527)	

Starosna dob ≥ 12 godina n=2085				
Randomizirana, dvostruko-slijepa, placebo-kontrolisana studija u trajanju od 52 sedmice. Starosna dob 5-12 godina n=518	0,0% (0/176)	4,7% (8/171)	6,4% (11/171)	

Iskustva sa astmom kod djece starosne dobi od 5 do 12 godina

Sigurnost primjene 12 mikrograma formoterola dva puta dnevno u odnosu na primjenu 24 mikrograma formoterola dva puta dnevno i placebo ispitivana je u u jednoj velikoj, multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj kliničkoj studiji u trajanju od 52 sedmice, kod 518 djece sa astmom (starosne dobi od 5 do 12 godina) o potrebi za dnevnim bronhodilatatorima i intiinflamatornom terapijom. Veći broj djece koji su uzimali 24 mikrograma formoterola dva puta dnevno (11/171, 6,4%) ili 12 mikrograma formoterola dva puta dnevno (8/171, 4,7%) su doživjela pogoršanja ozbiljne astme u odnosu na djecu koja su uzimala placebo (0/176, 0,0%).

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Formoterol ima raspon terapijske doze od 12-24 mikrograma dva puta dnevno.

Podaci o farmakokinetici formoterola u plazmi su prikupljeni kod zdravih dobrovoljaca nakon inhalacije doza većih od preporučenih raspona doza i kod pacijenata sa HOPB-om nakon inhalacije terapijskih doza.

Izlučivanje nepromijenjenog formoterola putem urina se koristi kao indirektna mjera sistemske izloženosti, u korelaciji sa podacima o raspodjeli lijeka u plazmi. Poluvrijeme eliminacije obračunato za urin i plazmu je slično.

Apsorpcija

Nakon inhalacije pojedinačne doze od 120 mikrograma formoterol fumarata u zdravih ispitanika, formoterol se brzo apsorbirao u plazmi, dostižući maksimalnu koncentraciju od 266 pmol/l u roku od 5 minuta nakon inhalacije. Kod pacijenata sa HOPB-om koji su liječeni 12 sedmica formoterol fumaratom u dozi od 12 do 24 mikrograma dva puta dnevno, koncentracije formoterola u plazmi su se kretale između 11,5 i 25,7 pmol/l i 23,3 i 50,3 pmol/l, i javljale su se 10 minuta, 2 sata i 6 sati nakon inhalacije.

Studije koje ispituju kumulativno izlučivanje formoterola i/ili njegovih (R,R) i (S,S) enantiomera putem urina, nakon inhalacije suhog praška (12-96 mikrograma) ili aerosol formulacija (12-96 mikrograma), su pokazale da se apsorpcija linearno povećava sa dozom.

Nakon primjene 12 ili 24 mikrograma praška formoterola dva puta dnevno u periodu od 12 sedmica, izlučivanje formoterola putem urina u nepromijenjenom obliku se povećalo za 63-73% kod odraslih pacijenata sa astmom, 19-38% kod odraslih pacijenata sa HOPB-om i 18-84% kod djece, što ukazuje na skromnu i samoograničavajuću akumulaciju formoterola u plazmi nakon ponovljenog doziranja.

Kao što je objavljeno za druge inhalacione lijekove, vjerovatno je da će oko 90% formoterola primijenjenog putem inhalacije biti progutano zatim apsorbirano iz gastrointestinalnog trakta. To znači da farmakokinetičke karakteristike oralne formulacije u velikoj mjeri važe i za prašak za inhaliranje. Najmanje 65% lijeka se apsorbira nakon oralne primjene 80 mikrograma formoterol fumarata sa oznakom ³H na dva zdrava dobrovoljca.

Distribucija

Vežanje formoterola za proteine plazme iznosi 61-64% (34% primarno na albumin).

Ne postoji saturacija vezivnih mjesta u rasponu koncentracija postignutih sa terapijskim dozama.

Biotransformacija

Formoterol se prvobitno eliminira metabolizmom, direktnom glukuronidacijom što je glavni put biotransformacije, O-demetilacijom nakon glukuronidacije koja je drugi put. Manji putevi uključuju sulfatnu konjugaciju formoterola i deformilaciju pračenu konjugacijom sulfata. Višestruki izoenzimi kataliziraju glukuronidaciju (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 i 2B15) i O-demetilaciju (CYP2D6, 2C19, 2C9 i 2A6) formoterola, što posljedično dovodi do niskog potencijala za metaboličku interakciju između lijekova. Formoterol ne inhibira izoenzime citohroma P450 pri terapijski relevantnim koncentracijama. Kinetika formoterola je slična nakon pojedinačne i ponovljene primjene, što ukazuje na auto-indukciju ili inhibiciju metabolizma.

Eliminacija

Kod pacijenata koji boluju od astme i HOPB liječenih sa 12 ili 24 mikrograma formoterola dva puta dnevno u periodu od 12 sedmica, približno 10% i 7% doze se našlo u urinu u obliku nepromijenjenog formoterola. Kod djece koja boluju od astme, približno 6% doze se našlo u urinu u obliku nepromijenjenog formoterola nakon višestrukog doziranja 12 ili 24 mikrograma formoterola. (R,R) i (S,S) enantiomeri čine 40% odnosno 60% nepromijenjenog formoterola u urinu, nakon pojedinačnih doza (od 12 do 120 mikrograma) kod zdravih dobrovoljaca i nakon pojedinačne i ponovljenih doza kod pacijenata koji boluju od astme.

Nakon pojedinačne oralne doze ³H- formoterola, 59-62% doze se izlučuje u urinu a 32-34% u fecesu. Bubrežni klirens formoterola je 150 mL/min.

Nakon inhalacije, kinetika formoterola u plazmi i podaci o stopi urinarne ekskrecije kod zdravih dobrovoljaca ukazuju na bifaznu eliminaciju, sa terminalnim poluvremenom eliminacije (R,R) i (S,S) enantiomera od 13,9 odnosno 12,3 sati. Približno 6,4-8% doze se nađe u urinu u obliku nepromijenjenog formoterola, sa (R,R) i (S,S) enantiomerima koji doprinose u procentu od 40% odnosno 60%.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Mutagenost

Provedena su ispitivanja mutagenosti koja pokrivaju širok spektar eksperimentalnih krajnjih tačaka. Nisu zabilježeni genotoksični efekti u bilo kojem provedenom *in vitro* ili *in vivo* testu.

Kancerogenost

Dvogodišnje studije na štakorima i miševima nisu pokazale nikakav kancerogeni potencijal.

Miševi mužjaci tretirani veoma visokim dozama su pokazali nešto veću učestalost benignih tumora subkaspularnih ćelija nadbubrežne žlijezde, za koje se smatra da se odražavaju promjenama u procesu fiziološkog starenja.

Dvije studije na štakorima, koje pokrivaju različite raspone doza, su pokazale porast u pojavi uterinih lejomoma. Ove benigne neoplazme su obično povezane sa dugoročnim liječenjem štakora visokim dozama β -adrenergičnih lijekova. Zabilježena je i povećana incidenca cisti na jajniku i benignih granulosa/tumora teka ćelija; β -agonisti su poznati po uticaju na jajnike štakora što je vrlo vjerovatno specifično za glodare. U prvoj studiji koja je koristila veće doze primijećeno je nekoliko drugih tipova tumora unutar incidence historijske kontrole populacije koji nisu primijećeni u ispitivanja sa manjim dozama.

Nijedna od incidenci tumora nije bila povećana u statistički značajnoj mjeri pri najnižoj dozi u drugoj studiji, dozi koja dovodi do 10 puta veće sistemske izloženosti od očekivane pri maksimalnoj preporučenoj dozi formoterola.

Na osnovu ovih zapažanja i odsustva mutagenog potencijala, zaključeno je da primjena formoterola pri terapijskim dozama ne predstavlja kancerogeni rizik.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala prisustvo teratogenih efekata. Evaluiran je efekat formoterola na plodnost i opšte reproduktivne sposobnosti u spolno zrelih mužjaka i ženki štakora. Ispitivanja reprodukcije kod štakora nisu utvrdila poremećaj plodnosti ili uticaj na rani embrionalni razvoj pri oralnim dozama do 3 mg/kg (približno 1200 puta veće od maksimalne preporučene dnevne inhalacione doze praška kod ljudi na bazi mg/m²).

Nakon oralne primjene, formoterol se izlučuje u majčinom mlijeku ženki štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Laktoza monohidrat (iz goveđeg mlijeka)

Sadržaj kapsule:

Hidroksipropilmetilceluloza

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na sobnoj temperaturi ispod 25°C, zaštićeno od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

60 tvrdih kapsula (6 Al/OPA-Al-PVC blistera sa po 10 kapsula), 1 uređaj (jednodozni uređaj za inhaliranje suhog praška) i uputstvo za pacijenta, u kartonskoj kutiji.

6.6. Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka, ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neupotrijebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1
34303 Küçükçekmece/İSTANBUL
Turska
Tel: +90 212 692 92 92
Fax: +90 212 697 00 24

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Deva Holding A.Ş.
Çerkezköy Organize Sanayi Bölgesi,
Karaağaç Mah., Atatürk Cad, No: 32
Kapaklı/Tekirdağ,
Turska
Tel: +90 282 735 2000
Fax: +90 282 758 1683

NOSIOC DOZOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Unifarm d.o.o. Lukavac
Bistarac, Magistralni put bb,
75 300 Lukavac
Bosna i Hercegovina
Tel: + 387 35 369 880
Fax: + 387 35 369 875
www.unifarm.ba

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-6840/21 od 03.11.2022. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

15.11.2024.