

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Foster 100/6 microgrammi per erogazione soluzione pressurizzata per inalazione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni erogazione (dalla valvola dosatrice) contiene: 100 microgrammi di beclometasone dipropionato e 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato. Questo equivale ad una dose inalata (dal boccaglio) di 84,6 microgrammi di beclometasone dipropionato e 5,0 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione pressurizzata per inalazione. Soluzione da incolore a giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche Asma Foster è indicato nel trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (corticosteroide per via inalatoria e beta2-agonista a lunga durata d'azione) è appropriato:

- in pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta2-agonisti per via inalatoria a rapida azione usati "al bisogno" oppure
- in pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con beta2-agonisti a lunga durata d'azione.

Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) Trattamento sintomatico di pazienti con BPCO grave ($FEV_1 < 50\%$ del valore normale previsto) e una storia di ripetute esacerbazioni, che abbiano sintomi importanti nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Foster è per uso inalatorio. Posologia **ASMA** Foster non è indicato per il trattamento iniziale dell'asma. Il dosaggio dei componenti di Foster varia da paziente a paziente e deve essere adattato in relazione alla gravità della malattia. Ciò deve essere preso in considerazione non solo quando si inizia il trattamento con l'associazione, ma anche quando il dosaggio viene modificato. Se un paziente dovesse aver bisogno di una combinazione di dosi diverse da quelle disponibili con l'associazione fissa, si devono prescrivere le dosi appropriate di beta2-agonisti e/o corticosteroidi in inalatori separati. Il beclometasone dipropionato presente nel Foster è caratterizzato da una distribuzione di particelle extrafini tale da determinare un effetto più potente delle formulazioni di beclometasone dipropionato con una distribuzione di particelle non extrafini (100 microgrammi di beclometasone dipropionato extrafine nel Foster sono equivalenti a 250 microgrammi di beclometasone dipropionato in formulazione non extrafine). Pertanto, la dose giornaliera totale di beclometasone dipropionato somministrata mediante Foster deve essere inferiore alla dose giornaliera totale di beclometasone dipropionato somministrata mediante una formulazione di beclometasone dipropionato non extrafine. Si deve tenere conto di questo quando un paziente passa da una formulazione di beclometasone dipropionato non extrafine a Foster; la dose di beclometasone dipropionato deve essere inferiore e sarà necessario adattarla alle necessità individuali del paziente. Ci sono due modalità di trattamento:

- A. Terapia di mantenimento: Foster è assunto come trattamento di mantenimento regolare con un altro broncodilatatore a rapida azione da utilizzarsi al bisogno.
- B. Terapia di mantenimento e al bisogno: Foster è assunto sia quale trattamento di mantenimento regolare sia al bisogno in risposta ai sintomi dell'asma.

A. Terapia di mantenimento Ai pazienti si deve consigliare di avere sempre a disposizione l'altro broncodilatatore a rapida azione per l'uso al bisogno. Dosaggio raccomandato per adulti dai 18 anni in su: Una o due inalazioni due volte al giorno. La dose giornaliera massima è di 4 inalazioni.

B. Terapia di mantenimento e al bisogno I pazienti assumono una dose giornaliera di mantenimento di Foster e inoltre assumono Foster al bisogno in risposta ai sintomi dell'asma. Ai pazienti si deve consigliare di avere sempre Foster disponibile per l'uso al bisogno. La terapia di mantenimento e al bisogno con Foster si deve prendere in considerazione specialmente per i pazienti con:

- controllo dell'asma inadeguato e necessità di un farmaco al bisogno;
- esacerbazioni dell'asma che hanno richiesto, in passato, un intervento medico

Nei pazienti che assumono frequentemente un alto numero di inalazioni al bisogno di Foster è necessario uno stretto monitoraggio degli eventi avversi correlati alla dose. Dosaggio raccomandato per adulti dai 18 anni in su: La dose di mantenimento raccomandata è di 1 inalazione due volte al giorno (una inalazione al mattino ed una inalazione alla sera). I pazienti devono assumere una ulteriore inalazione al bisogno in risposta ai sintomi. Se i sintomi persistono dopo alcuni minuti, deve essere assunta un'ulteriore inalazione. **La dose massima giornaliera è di 8 inalazioni.** Ai pazienti che necessitano un uso frequente giornaliero di inalazioni al bisogno deve essere fortemente raccomandato di richiedere un parere medico. Si deve procedere ad una rivalutazione della loro condizione asmatica e la loro terapia di mantenimento deve essere riconsiderata. Dosaggio raccomandato per bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni: **La sicurezza e l'efficacia di Foster nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Sono disponibili dati di utilizzo di Foster nei bambini tra i 5 e gli 11 anni di età e negli adolescenti tra i 12 ed i 17 anni, descritti nelle sezioni 4.8, 5.1 e 5.2, ma non possono essere fornite raccomandazioni sulla posologia.** I pazienti devono essere controllati regolarmente dal medico, in modo da garantire che il dosaggio di Foster rimanga ottimale e che sia modificato solo su consiglio del medico. La dose deve essere aggiustata alla dose più bassa sufficiente a mantenere un efficace controllo dei sintomi. Una volta ottenuto il controllo dei sintomi con il dosaggio più basso raccomandato, allora come fase successiva si può provare la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio. I pazienti devono essere avvisati di assumere Foster tutti i giorni, anche quando sono asintomatici. **BPCO** Dosaggio raccomandato per adulti dai 18 anni in su: Due inalazioni due volte al giorno. Gruppi speciali di pazienti: Non occorre modificare il dosaggio nei pazienti anziani. Non ci sono dati disponibili sull'uso di Foster in pazienti con funzionalità renale o epatica compromessa (vedere paragrafo 5.2). Modo di somministrazione Per assicurare una corretta somministrazione del medicinale, un medico o un altro sanitario deve mostrare al paziente come utilizzare correttamente l'inalatore. L'uso corretto dell'inalatore pressurizzato è essenziale per il successo del trattamento. Si deve avvertire il paziente di leggere attentamente il foglio illustrativo e seguire le istruzioni per l'uso ivi descritte. L'inalatore di Foster è provvisto di un contadosi sulla

beclometasone dipropionato sia secreto nel latte materno, come altri corticosteroidi. Non è noto se il formoterolo passi nel latte materno, ma è stato ritrovato nel latte di animali. La somministrazione di Foster durante l'allattamento deve essere presa in considerazione solo nei casi in cui i benefici attesi superino i potenziali rischi. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** È improbabile che Foster influenzi la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** Poiché Foster contiene beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato diidrato, le reazioni avverse attese per tipo e gravità sono quelle associate a ciascuno dei due componenti. Non vi è incidenza di eventi avversi aggiuntivi in seguito alla somministrazione concomitante dei due principi attivi. Gli effetti indesiderati associati al beclometasone dipropionato ed al formoterolo, somministrati sia come associazione fissa (Foster) che come singoli componenti, sono riportati di seguito, elencati per classificazione per organi e sistemi.

Le frequenze sono così definite: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) e molto rara ($\leq 1/10.000$). Le reazioni avverse comuni e non comuni risultano dai dati degli studi clinici condotti in pazienti asmatici e con BPCO.

Classificazione per organi e sistemi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Faringite, candidiasi orale, polmonite* (nei pazienti con BPCO)	Comune
	Influenza, infezione fungina orale, candidiasi orofaringea, candidiasi esofagea, candidiasi vulvovaginale, gastroenterite, sinusite, rinite	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Granulocitopenia	Non comune
	Trombocitopenia	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Dermatite allergica	Non comune
	Reazioni di ipersensibilità quali eritema, edema delle labbra, della faccia, degli occhi e della faringe	Molto raro
Patologie endocrine	Soppressione surrenale	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia, iperglicemia	Non comune
Disturbi psichiatrici	Irrequietezza	Non comune
	Iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione, aggressività, disturbi di comportamento (prevalentemente nei bambini)	Non noto*
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Tremore, vertigini	Non comune
Patologie dell'occhio	Glaucoma, cataratta	Molto raro
	Visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Otosalpingite	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni, intervallo QT corretto dell'elettrocardiogramma prolungato, modificazione dell'elettrocardiogramma, tachicardia, tachiaritmia, fibrillazione atriale*	Non comune
	Extrasistoli ventricolari, angina pectoris	Raro
Patologie vascolari	Iperemia, rossore	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Disfonia	Comune
	Tosse, tosse produttiva, irritazione della gola, crisi asmatica	Non comune
	Broncospasmo paradossico	Raro
	Dispnea, esacerbazione dell'asma	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Diarrea, bocca secca, dispepsia, disfagia, sensazione di bruciore alle labbra, nausea, disgeusia	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito, eruzione cutanea, iperidrosi, orticaria	Non comune
	Angioedema	Raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari, mialgia	Non comune
	Ritardo di crescita in bambini e adolescenti	Molto raro
Patologie renali e urinarie	Nefrite	Raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico	Molto raro
Esami diagnostici	Proteina C-reattiva aumentata, conta delle piastrine aumentata, acidi grassi liberi aumentati, insulina ematica aumentata, corpi chetonici ematici aumentati, riduzione del cortisolo ematico*	Non comune
	Pressione arteriosa aumentata, pressione arteriosa ridotta	Raro
	Densità ossea ridotta	Molto raro

*È stato riportato un caso non serio di polmonite in un paziente trattato con Foster in uno studio clinico pivotal condotto in pazienti con BPCO. Altre reazioni avverse osservate con Foster in studi clinici relativi alla BPCO sono state: riduzione del cortisolo ematico e fibrillazione atriale.

Come per altre terapie inalatorie, si può manifestare broncospasmo paradossico (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”).

Tra le reazioni avverse osservate, quelle tipicamente associate al formoterolo sono: ipokaliemia, cefalea, tremore, palpitazioni, tosse, spasmi muscolari e prolungamento dell'intervallo QTc. Le reazioni avverse tipicamente associate al beclometasone dipropionato sono: infezioni orali fungine, candidosi orale, disfonia, irritazione della gola. La disfonia e la candidosi possono essere alleviate con gargarismi o sciacquandosi la bocca con acqua o lavandosi i denti dopo aver usato il prodotto. La candidosi sintomatica può essere trattata con una terapia antimicotica topica mentre si continua il trattamento con Foster.

Gli effetti sistemici dei corticosteroidi inalatori (ad esempio il beclometasone dipropionato) possono verificarsi in particolar modo quando si somministrano alte dosi del medicinale per lunghi periodi di tempo, e possono comprendere: soppressione surrenale, diminuzione della densità minerale ossea, ritardo della crescita in bambini e adolescenti, cataratta e glaucoma (vedere paragrafo 4.4). Si possono verificare anche reazioni di ipersensibilità che includono rash, orticaria, prurito, eritema ed edema ad occhi, viso, labbra e gola.

Popolazione pediatrica In uno studio della durata di 12 settimane su pazienti asmatici adolescenti, il profilo di sicurezza di Foster non è risultato differente rispetto a quello del beclometasone dipropionato somministrato in monoterapia. Foster nella formulazione sperimentale per uso pediatrico, 50/6 microgrammi/dose di beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato, somministrato a pazienti asmatici di età compresa tra i 5 e gli 11 anni per 12 settimane, ha mostrato un profilo di sicurezza simile a quello di formulazioni già autorizzate e commercializzate dei singoli agenti beclometasone dipropionato e formoterolo. Tuttavia, la stessa formulazione pediatrica Foster 50/6 microgrammi, somministrata per 2 settimane a bambini asmatici tra i 5 e gli 11 anni, non ha dimostrato la non-inferiorità rispetto alla combinazione estemporanea di formoterolo e beclometasone dipropionato commercializzati come agenti singoli in termini di ridotto tasso di crescita della gamba.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio In pazienti asmatici sono state studiate dosi per inalazione di Foster fino a dodici erogazioni cumulative (per un totale di 1200 microgrammi di beclometasone dipropionato e di 72 microgrammi di formoterolo). Questi trattamenti cumulativi non hanno provocato anomalie sui segni vitali, né reazioni avverse particolarmente serie o gravi. Dosi eccessive di formoterolo possono determinare effetti che sono tipici degli agonisti beta-2 adrenergici: nausea, vomito, cefalea, tremore, sonnolenza, palpitazioni, tachicardia, aritmia ventricolare, prolungamento dell'intervallo QTc, acidosi metabolica, ipokaliemia, iperglicemia.

In caso di sovradosaggio di formoterolo, è indicato un trattamento di sostegno e sintomatico. Nei casi più gravi è necessario il ricovero ospedaliero. Si può prendere in considerazione l'uso di beta bloccanti cardioselettivi, ma solo con estrema cautela perché possono provocare broncospasmo. Il potassio sierico deve essere monitorato. Inalazioni acute di beclometasone dipropionato a dosaggi maggiori di quelli raccomandati possono comportare una soppressione temporanea della funzione surrenale. In questo caso non sono necessarie azioni di emergenza, in quanto la funzione surrenale viene ripristinata in pochi giorni, come è stato verificato dalle rilevazioni di cortisolo plasmatico. In questi pazienti il trattamento deve essere continuato con dosi sufficienti per il controllo dell'asma. Sovradosaggio cronico di beclometasone dipropionato inalatorio: rischio di soppressione surrenale (vedere paragrafo 4.4). Può essere necessario un monitoraggio della riserva surrenale. Il trattamento deve essere continuato con un dosaggio sufficiente per controllare l'asma.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: Adrenergici e altri medicinali per le malattie ostruttive delle vie respiratorie. **Codice ATC:**

R03 AK08. Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici Foster contiene beclometasone dipropionato e formoterolo. Questi due principi attivi hanno meccanismi di azione diversi. Come per altre associazioni di corticosteroidi inalatori e beta2-agonisti, si osservano effetti additivi relativamente alla riduzione delle esacerbazioni asmatiche.

Beclometasone dipropionato Il beclometasone dipropionato somministrato per via inalatoria, alle dosi raccomandate, è dotato di attività antiinfiammatoria tipica dei glucocorticoidi a livello del polmone, con conseguente riduzione dei sintomi e delle esacerbazioni dell'asma, con meno effetti avversi rispetto alla somministrazione sistemica dei corticosteroidi.

Formoterolo Il formoterolo è un agonista selettivo beta-2-adrenergico che produce il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale in pazienti con ostruzioni reversibili delle vie respiratorie.

L'effetto broncodilatatore insorge rapidamente, entro 1-3 minuti dopo l'inalazione, ed ha una durata di 12 ore dopo una singola dose.

ASMA Efficacia clinica

La terapia di mantenimento con Foster L'aggiunta di formoterolo al beclometasone dipropionato, negli studi clinici condotti in pazienti adulti, ha migliorato i sintomi dell'asma e la funzionalità polmonare ed ha ridotto le esacerbazioni. In uno studio della durata di 24 settimane, l'effetto di Foster sulla funzionalità polmonare è risultato almeno uguale a quello dell'associazione estemporanea di beclometasone dipropionato e formoterolo ed è risultato superiore a quello del solo beclometasone dipropionato.

Efficacia clinica della terapia di mantenimento e al bisogno con Foster Uno studio clinico per

gruppi paralleli della durata di 48 settimane che ha coinvolto 1701 pazienti asmatici, ha confrontato l'efficacia di Foster somministrato come terapia di mantenimento (1 inalazione due volte al giorno) e terapia al bisogno (fino ad un totale di 8 inalazioni al giorno) a quella di Foster somministrato come

terapia di mantenimento (1 inalazione due volte al giorno) più salbutamolo al bisogno, in pazienti adulti con asma non controllato da moderato a grave. I risultati hanno dimostrato che Foster usato come terapia di mantenimento e terapia al bisogno ha significativamente prolungato il tempo di comparsa della

prima grave esacerbazione (*) rispetto a Foster usato come terapia di mantenimento più salbutamolo al bisogno ($p < 0,001$ sia per la popolazione ITT che PP). La frequenza di gravi esacerbazioni asmatiche per paziente/anno, è apparsa significativamente ridotta nel gruppo in terapia di mantenimento e terapia

al bisogno rispetto al gruppo trattato con salbutamolo: rispettivamente 0,1476 vs 0,2239 (riduzione statisticamente significativa: $p < 0,001$). I pazienti nel gruppo trattato con Foster come terapia di mantenimento e al bisogno hanno raggiunto un miglioramento clinicamente rilevante nel controllo dell'asma. Il

numero medio di inalazioni/giorno di farmaco al bisogno e la percentuale di pazienti che ha fatto ricorso al farmaco al bisogno sono diminuiti in modo analogo in entrambi i gruppi. Nota*: come grave esacerbazione si intende un deterioramento delle condizioni asmatiche tale da richiedere l'ospedalizzazione

o un trattamento d'emergenza, o che richiede l'impiego di steroidi sistemici per più di 3 giorni. In un altro studio clinico, una singola dose di **Foster 100/6 microgrammi** ha indotto un rapido effetto broncodilatatore ed un rapido sollievo dai sintomi della dispnea, simili a quelli ottenuti con salbutamolo 200

microgrammi/dose in pazienti asmatici quando viene utilizzato il test di provocazione con la metacolina per indurre broncocostrizione.

Popolazione pediatrica In uno studio della durata di 12 settimane condotto su pazienti asmatici adolescenti, Foster 100/6 microgrammi non si è dimostrato superiore al beclometasone dipropionato somministrato in monoterapia, né in termini di parametri di funzionalità polmonare (endpoint primario: variazione del PEF pre-dose del mattino, rispetto al valore basale), né in termini di variabili secondarie di efficacia, né in termini di endpoint clinici. L'effetto broncodilatatore

di una singola dose della formulazione pediatrica di Foster 50/6 microgrammi per dose, somministrata con lo spaziatore AeroChamber Plus® a bambini asmatici di età compresa tra i 5 e gli 11 anni, è stato valutato in confronto con l'associazione estemporanea di beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato disponibili in commercio. La non-inferiorità di Foster 50/6 microgrammi in termini di media del FEV₁ valutata per 12 ore dopo la somministrazione mattutina è stata dimostrata poiché il limite inferiore di confidenza dell'IC al 95% della differenza media ponderata è risultato essere pari a -0,047 L, e quindi superiore rispetto al limite prestabilito di non-inferiorità pari a 0,1 L. Foster, nella formulazione pediatrica 50/6 microgrammi per erogazione, somministrato con AeroChamber Plus® a bambini asmatici di età compresa tra i 5 e gli 11 anni per un periodo di 12 settimane, non ha dimostrato superiorità rispetto a beclometasone dipropionato in monoterapia e ha fallito nel dimostrare la non-inferiorità rispetto alla combinazione estemporanea di beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato in termini di parametri di funzionalità polmonare (end-point primario: variazione del FEV₁ pre-dose del mattino). **BPCO** In due studi della durata di 48 settimane condotti in pazienti con BPCO grave (30% <FEV₁%<50%) sono stati valutati gli effetti sulla funzionalità polmonare e sul tasso di esacerbazione (definito come cicli di corticosteroidi orali e/o cicli di antibiotici e/o di ospedalizzazioni). Uno studio pivotal ha mostrato un significativo miglioramento della funzionalità polmonare (endpoint primario variazione del FEV₁ pre-dose) in confronto a formoterolo dopo 12 settimane di trattamento (differenza media aggiustata tra Foster e formoterolo: 69 ml), così come ad ogni visita clinica durante l'intero periodo di trattamento (48 settimane). Lo studio ha dimostrato che il numero medio di esacerbazioni per paziente/anno (tasso di esacerbazione, endpoint co-primario) era ridotto in modo statisticamente significativo con Foster rispetto al trattamento con formoterolo (tasso medio aggiustato 0,80 rispetto a 1,12 nel gruppo trattato con formoterolo, rapporto aggiustato 0,72, p<0,001) nell'arco delle 48 settimane di trattamento in un totale di 1199 pazienti con BPCO grave. Inoltre, Foster ha prolungato in modo statisticamente significativo il periodo di insorgenza della prima esacerbazione rispetto al formoterolo. La superiorità di Foster nei confronti di formoterolo è stata confermata anche in termini di tasso di esacerbazione nei sottogruppi di pazienti trattati (circa il 50% in ogni braccio di trattamento) o meno con Tiotropio Bromuro come farmaco concomitante. L'altro studio pivotal, che era uno studio a tre bracci di trattamento, randomizzato, a gruppi paralleli condotto in 718 pazienti, ha confermato la superiorità di Foster rispetto al trattamento con formoterolo in termini di variazione del FEV₁ pre-dose alla fine del trattamento (48 settimane) e ha dimostrato la non-inferiorità di Foster rispetto all'associazione a dose fissa budesonide/formoterolo per lo stesso parametro. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** È stata confrontata l'esposizione sistemica ai principi attivi beclometasone dipropionato e formoterolo, nella associazione fissa Foster, con quella dei singoli componenti. In uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani trattati con una singola dose di Foster associazione fissa (4 puff di 100/6 microgrammi) o una singola dose di beclometasone dipropionato CFC (4 puff di 250 microgrammi) e formoterolo HFA (4 puff di 6 microgrammi), l'AUC del principale metabolita attivo del beclometasone dipropionato (beclometasone-17-monopropionato) e la sua massima concentrazione plasmatica sono risultati inferiori del 35% e del 19%, rispettivamente, dopo la somministrazione dell'associazione fissa, rispetto alla formulazione di beclometasone dipropionato CFC non extra fine, a differenza del tasso di assorbimento che si presenta più rapido (0,5 contro 2 ore) con l'associazione fissa rispetto al beclometasone dipropionato in formulazione non extra fine CFC da solo. Per il formoterolo, la massima concentrazione plasmatica è risultata simile dopo la somministrazione dell'associazione fissa o dell'associazione estemporanea e l'assorbimento sistemico è leggermente superiore dopo la somministrazione di Foster rispetto all'associazione estemporanea. Non c'è evidenza di una interazione farmacocinetica o farmacodinamica (sistemica) tra beclometasone dipropionato e formoterolo. In uno studio condotto su volontari sani l'uso del dispositivo spaziatore AeroChamber Plus® ha incrementato la distribuzione polmonare del metabolita attivo del beclometasone dipropionato, il beclometasone 17 monopropionato e del formoterolo del 41% e 45% rispettivamente, in confronto all'uso dell'erogatore standard. L'esposizione sistemica totale era immutata per formoterolo, ridotta del 10% per il beclometasone 17-monopropionato ed aumentata per il beclometasone dipropionato immutato. Uno studio di deposizione polmonare condotto in pazienti con BPCO stabile, volontari sani e pazienti asmatici, ha dimostrato che in media il 33% della dose nominale viene depositata nei polmoni dei pazienti con BPCO rispetto al 34% dei soggetti sani e al 31% dei pazienti asmatici. I livelli di esposizione plasmatica per il beclometasone 17-monopropionato e il formoterolo sono risultati comparabili nei tre gruppi nel corso delle 24 ore successive all'inalazione. L'esposizione totale al beclometasone dipropionato era superiore nei pazienti con BPCO rispetto all'esposizione osservata nei pazienti asmatici e nei volontari sani. **Popolazione pediatrica** In uno studio di farmacocinetica a singola dose (4 somministrazioni da 100/6 microgrammi), Foster, se somministrato a pazienti adolescenti asmatici di età compresa tra i 12 e i 17 anni, non si è dimostrato bioequivalente rispetto alla combinazione estemporanea di beclometasone dipropionato e formoterolo extrafini. Questo risultato si è dimostrato indipendente dall'uso di uno spaziatore (AeroChamber Plus®). Nel caso di non utilizzo di uno spaziatore, i dati disponibili indicano un picco di concentrazione plasmatica del corticosteroide inalato da Foster inferiore rispetto alla combinazione estemporanea (stima puntuale dei rapporti delle medie geometriche ponderate per C_{max} del beclometasone 17-monopropionato [B17MP] = 84,38 %, IC al 90% da 70,22 a 101,38). Quando Foster è stato utilizzato con lo spaziatore, il picco di concentrazione plasmatica di formoterolo è aumentato di circa il 68% rispetto alla combinazione estemporanea (stima puntuale dei rapporti delle medie geometriche ponderate per C_{max} = 168,41, IC al 90% da 138,2 a 205,2). Il significato clinico di queste differenze non è noto nel caso di uso cronico. L'esposizione sistemica totale al formoterolo (AUC_{0-t}) è risultata equivalente a quella della combinazione estemporanea, indipendentemente dall'utilizzo dello spaziatore. Per il beclometasone 17-monopropionato, l'equivalenza è stata dimostrata solo quando lo spaziatore non era utilizzato, mentre l'IC al 90% dell'AUC_{0-t} è risultato leggermente al di fuori dell'intervallo di confidenza quando era usato lo spaziatore (stima puntuale dei rapporti delle medie geometriche ponderate 89,63%, IC da 79,93 a 100,50). Foster utilizzato senza lo spaziatore negli adolescenti ha prodotto un'esposizione sistemica totale (AUC_{0-t}) inferiore per il beclometasone 17-monopropionato ed equivalente per il formoterolo rispetto a quanto osservato negli adulti. Inoltre, il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) per entrambe le sostanze è risultato inferiore negli adolescenti rispetto a quello negli adulti. In uno studio farmacocinetico a singola dose, Foster, nella formulazione pediatrica sperimentale da 50/6 microgrammi per erogazione, somministrato con AeroChamber Plus®, non è risultato bioequivalente alla combinazione estemporanea di beclometasone dipropionato e formoterolo quando somministrato a bambini asmatici tra i 5 e gli 11 anni di età. I risultati dello studio indicano una più bassa AUC_{0-t} e un più basso picco di concentrazione plasmatica del componente corticosteroideo inalato da Foster 50/6 rispetto all'associazione estemporanea (stima puntuale dei rapporti delle medie geometriche ponderate per l'AUC del beclometasone 17-monopropionato = 81 %, IC al 90% da 69,7 a 94,8; C_{max} = 82%, IC al 90% da 70,1 a 94,7). L'esposizione sistemica totale al formoterolo (AUC_{0-t}) è risultata equivalente a quella dell'associazione estemporanea, mentre la C_{max} è risultata leggermente più bassa per Foster 50/6 se confrontata con l'associazione estemporanea (stima puntuale dei rapporti delle medie geometriche ponderate = 92 %, IC al 90% da 78 a 108). **Beclometasone dipropionato** Il beclometasone dipropionato è un profarmaco con una debole affinità di legame al recettore dei glucocorticoidi, che viene idrolizzato tramite le esterasi a metabolita attivo beclometasone-17-monopropionato, che ha una più potente attività topica antiinfiammatoria rispetto al profarmaco beclometasone dipropionato. Assorbimento.

distribuzione e biotrasformazione Il beclometasone dipropionato inalato è assorbito rapidamente attraverso i polmoni; prima dell'assorbimento viene largamente trasformato nel suo metabolita attivo, il beclometasone-17-monopropionato, tramite le esterasi che si trovano in parecchi tessuti. La disponibilità sistemica del metabolita attivo ha origine dai polmoni (36%) e dall'assorbimento gastrointestinale della dose deglutita. La biodisponibilità del beclometasone dipropionato deglutito è trascurabile, tuttavia, la conversione pre-sistemica a beclometasone-17-monopropionato determina un assorbimento del 41% come metabolita attivo. All'aumentare della dose inalata l'esposizione sistemica aumenta in modo approssimativamente lineare. La biodisponibilità assoluta per l'inalazione è circa il 2% e il 62% della dose nominale per il beclometasone dipropionato non modificato e per il beclometasone-17-monopropionato, rispettivamente. In seguito a somministrazione endovenosa, la distribuzione di beclometasone dipropionato e del suo metabolita attivo è caratterizzata da una alta clearance plasmatica (rispettivamente 150 e 120L/ora), con un piccolo volume di distribuzione allo steady state per il beclometasone dipropionato (20L) ed una più estesa distribuzione tissutale per il suo metabolita attivo (424L). Il legame alle proteine plasmatiche è moderatamente elevato. **Eliminazione** L'escrezione fecale è la principale via di eliminazione del beclometasone dipropionato, essenzialmente come metaboliti polari. L'escrezione renale del beclometasone dipropionato e dei suoi metaboliti è trascurabile. L'emivita terminale di eliminazione è di 0.5 ore e di 2.7 ore per il beclometasone dipropionato e per il beclometasone-17-monopropionato, rispettivamente. **Popolazioni speciali** Non è stata studiata la farmacocinetica del beclometasone dipropionato in pazienti con compromissione renale ed epatica, tuttavia dal momento che il beclometasone dipropionato è sottoposto ad un rapido metabolismo da parte delle esterasi presenti nel fluido intestinale, nel siero, nei polmoni e nel fegato, per dare origine ai prodotti più polari beclometasone-21-monopropionato, beclometasone-17-monopropionato e beclometasone, la farmacocinetica e il profilo di sicurezza del beclometasone dipropionato non devono essere modificati dalla compromissione epatica. Poiché né il beclometasone dipropionato, né i suoi metaboliti sono stati rintracciati nelle urine, non si prevede un aumento di esposizione sistemica in pazienti con funzionalità renale compromessa.

Formoterolo **Assorbimento e distribuzione** Dopo l'inalazione, il formoterolo viene assorbito sia dai polmoni che dal tratto gastrointestinale. La frazione di dose inalata che viene deglutita dopo somministrazione con un inalatore pre-dosato (MDI) può variare tra il 60% e il 90%. Almeno il 65% della dose deglutita è assorbita dal tratto gastrointestinale. Il picco di concentrazione plasmatica del farmaco non modificato viene raggiunto tra 0.5 e 1 ora dopo la somministrazione orale. Il legame del formoterolo alle proteine plasmatiche è del 61-64% con un 34% di legame all'albumina. Non c'è saturazione di legame nei valori di concentrazione raggiunti alle dosi terapeutiche. L'emivita di eliminazione calcolata dopo la somministrazione orale è di 2-3 ore. L'assorbimento di formoterolo in seguito ad inalazione di dosi da 12 a 96 microgrammi di formoterolo fumarato è lineare. **Biotrasformazione** Il Formoterolo è ampiamente metabolizzato, principalmente mediante coniugazione diretta del gruppo idrossilico fenolico. Il coniugato con l'acido glucuronico è inattivo. La seconda via principale coinvolge la O-demetilazione seguita dalla coniugazione del gruppo 2-idrossilico fenolico. Gli isoenzimi del citocromo P450 CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9 sono coinvolti nella O-demetilazione del formoterolo. Il fegato è il sito primario di metabolizzazione. Il formoterolo non inibisce gli enzimi del CYP450 alle concentrazioni terapeuticamente rilevanti. **Eliminazione** L'escrezione cumulativa urinaria del formoterolo, in seguito ad una singola inalazione da un inalatore di polvere, aumenta in modo lineare nel range di dosi dai 12 ai 96 microgrammi. In media, l'8% e il 25% della dose viene escreta come formoterolo immodificato e formoterolo totale, rispettivamente. In base alle concentrazioni plasmatiche misurate dopo l'inalazione di una singola dose di 120 microgrammi in 12 volontari sani, l'emivita di eliminazione terminale media è risultata di 10 ore. Gli enantiomeri (RR) e (SS) rappresentano circa il 40% e il 60% del medicinale immodificato escreto attraverso l'urina, rispettivamente. Il rapporto relativo dei due enantiomeri rimane costante alle dosi studiate, e non è stato osservato accumulo relativo di un enantiomero rispetto all'altro dopo dose ripetuta. Dopo somministrazione orale (dai 40 agli 80 microgrammi), in volontari sani, è stata ritrovata nell'urina una quantità dal 6% al 10% della dose come medicinale immodificato; fino all'8% della dose è stato recuperato sotto forma di glucuronide. Il 67% della dose orale di formoterolo è escreto nell'urina (principalmente sotto forma di metaboliti) e il rimanente nelle feci. La clearance renale del formoterolo è pari a 150 ml/min. **Popolazioni speciali** **Compromissione epatica/renale:** la farmacocinetica del formoterolo non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica o renale, tuttavia, poiché il formoterolo è eliminato principalmente tramite metabolismo epatico, ci si può attendere un'aumentata esposizione nei pazienti affetti da grave cirrosi epatica. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Negli studi effettuati sugli animali trattati con beclometasone dipropionato e formoterolo, in associazione o separatamente, è stata osservata una tossicità associata prevalentemente ad un'esagerata attività farmacologica. Tali effetti sono correlati all'attività immuno-soppressiva del beclometasone dipropionato e ai ben noti effetti cardiovascolari del formoterolo, evidenti principalmente nel cane. Non si sono riscontrati né aumenti di tossicità né risultati inaspettati con la somministrazione dell'associazione. Studi sulla riproduzione nei ratti hanno dimostrato effetti dose-dipendenti. La combinazione è stata associata ad una ridotta fertilità femminile e tossicità embrio-fetale. Dosaggi elevati di corticosteroidi negli animali gravidi causano anomalie dello sviluppo fetale, inclusi palatoschisi e ritardo della crescita intra-uterina, ed è probabile che gli effetti osservati con l'associazione beclometasone dipropionato/formoterolo siano dovuti al beclometasone dipropionato. Questi effetti sono stati riscontrati solo ad una elevata esposizione sistemica al metabolita attivo beclometasone-17-monopropionato (200 volte i livelli plasmatici attesi nei pazienti). Inoltre, negli studi sugli animali sono stati evidenziati un incremento della durata della gestazione e del parto, effetto attribuibile alla ben nota azione tocolitica dei beta2-simpaticomimetici. Questi effetti sono stati notati quando i livelli di formoterolo nel plasma materno erano al di sotto di quelli attesi in pazienti trattati con Foster. Studi di genotossicità condotti con l'associazione beclometasone dipropionato/formoterolo non indicano un potenziale mutageno. Non sono stati effettuati studi sulla cancerogenicità dell'associazione proposta. Comunque negli animali i dati noti per i singoli componenti non suggeriscono potenziali rischi di cancerogenicità nell'uomo. Dati preclinici sul propellente HFA-134a privo di CFC non rivelano particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali sulla farmacologia di sicurezza, tossicità ripetuta, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti Norflurano (HFA-134a), etanolo anidro, acido cloridrico. **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 21 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Confezione singola da 120 o 180 dosi: Prima della dispensazione al paziente: Conservare in frigorifero (2°C-8°C) per un massimo di 18 mesi. **Dopo la dispensazione:** Non conservare a temperature superiori ai 25°C per un massimo di 3 mesi.

Confezione doppia da 120 dosi: Prima dell'uso: Conservare in frigorifero (2°C-8°C). **Dopo l'uso:** Non conservare a temperature superiori ai 25°C per un massimo di 3 mesi.

Il contenitore contiene un liquido pressurizzato. Non esporre a temperature più alte di 50°C. Non forare il contenitore. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** La soluzione inalatoria è contenuta in un contenitore pressurizzato rivestito in alluminio sigillato con una valvola dosatrice, inserito in un



erogatore in polipropilene, che incorpora un boccaglio ed è provvisto di un cappuccio di protezione in plastica. Ogni confezione contiene: un contenitore sotto pressione da 120 erogazioni o un contenitore sotto pressione da 180 erogazioni. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Per le farmacie: Inserire la data di dispensazione al paziente sulla confezione. Assicurarsi che ci sia un periodo di almeno 3 mesi tra la data di dispensazione al paziente e la data di scadenza stampata sulla confezione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Foster 100 /6 microgrammi per erogazione soluzione pressurizzata per inalazione 1 contenitore sotto pressione AI da 120 erogazioni AIC N. 037789017

Foster 100 /6 microgrammi per erogazione soluzione pressurizzata per inalazione 1 contenitore sotto pressione AI da 180 erogazioni AIC N. 037789029

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21/09/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2024

REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

Medicinale da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Classe A: ASMA; Classe A Nota 99: BPCO

PREZZO AL PUBBLICO € 36,02