

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ambofoz 200 mikrogram/6 mikrogram per dos inhalationsspray, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje uppmätt dos (den dos som lämnar ventilen) innehåller:
200 mikrogram beklometasondipropionat och 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.
Detta motsvarar en avgiven dos (den dos som lämnar inhalatorn) om 177,7 mikrogram beklometasondipropionat och 5,0 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 8,9 mg alkohol (vattenfri etanol) per sprayning (den dos som lämnar ventilen).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationsspray, lösning.
Färglös till gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ambofoz är indicerad för regelbunden behandling av astma där användning av kombinationspreparat (inhalationssteroid och långverkande beta₂-agonist) är lämplig:

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och behovsmedicinering med inhaled snabbverkande beta₂-agonist eller
- patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande beta₂-agonist.

Ambofoz är indicerad för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Ambofoz är inte avsedd för initial astmabehandling. Doseringen av de i Ambofoz ingående komponenterna är individuell och ska anpassas efter sjukdomens svårighetsgrad. Detta ska beaktas både vid insättande av kombinationspreparat och när dosen justeras. Om en enskild patient skulle behöva en doskombination utöver vad som finns tillgängligt i kombinationsinhalatorn, bör lämplig dos av beta₂-agonist och/eller kortikosteroid i separata inhalatorer ordinerar.

Beklometasondipropionat i Ambofoz karakteriseras av en extrafin fördelning av partikelstorleken, vilket resulterar i en kraftigare effekt än med formuleringar av beklometasondipropionat där fördelningen av partikelstorleken inte är extrafin (100 mikrogram extrafin beklometasondipropionat i Ambofoz motsvaras av 250 mikrogram beklometasondipropionat i en icke extrafin formulering). Därför ska den totala dygnsdosen beklometasondipropionat administrerat som Ambofoz vara lägre än

den totala dygnsdosen beklometasondipropionat administrerat i en icke extrafin formulering.

Detta ska tas i beaktande när en patient överförs från en icke extrafin formulering av beklometasondipropionat till Ambofoz; dosen av beklometasondipropionat ska vara lägre och anpassas individuellt för patienten.

Rekommenderad dosering för vuxna (från 18 år):

2 inhalationer 2 gånger dagligen.

Den maximala dygnsdosen är 4 inhalationer.

Ambofoz 200 mikrogram/6 mikrogram ska enbart användas som underhållsbehandling. En lägre styrka (Ambofoz 100 mikrogram/6 mikrogram) finns tillgänglig för underhålls- och vidbehovsbehandling.

Patienter bör instrueras att alltid ha sin separata snabbverkande bronkdilaterare tillgänglig för symtomlindring.

Patienter ska regelbundet kontrolleras av läkare så att doseringen av Ambofoz förblir optimal och endast ändras enligt läkarens rekommendation. Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås. När symtomkontroll uppnås med lägsta rekommenderade dos, kan nästa steg vara ett försök med enbart inhalationssteroid.

Ambofoz 200 mikrogram/6 mikrogram **ska inte användas för nedtrappningsbehandling**, utan en likadan inhalator med en lägre styrka beklometasondipropionat som finns tillgänglig bör användas (Ambofoz 100 mikrogram/6 mikrogram).

Patienten ska instrueras att använda Ambofoz dagligen, även vid symtomfrihet.

Särskilda patientgrupper

Dosjustering för äldre är inte nödvändig. Det finns inga tillgängliga data för behandling med Ambofoz hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Rekommenderad dosering för barn och ungdomar under 18 år:

Ambofoz 200 mikrogram/6 mikrogram ska inte användas hos barn och ungdomar under 18 år.

Administreringssätt

Ambofoz är avsedd för inhalation.

För korrekt användning av läkemedlet ska patienten instrueras av läkare eller annan sjukvårdspersonal om hur inhalatorn ska användas. Korrekt användning av inhalationssprayen är nödvändig för en framgångsrik behandling. Patienten ska uppmanas att läsa bipacksedeln noggrant och följa bruksanvisningen i denna.

På framsidan av Ambofoz inhalator finns en dosindikator som visar hur många doser som finns kvar i inhalatorn. För inhalator med 120 doser, varje gång patienten pressar ner behållaren, sprayas en dos medicin ut och dosindikatorn räknar ner en dos. Dosindikatorn visar antalet kvarvarande sprayningar i intervaller om 20 (d.v.s., 120, 100, 80, osv.). Patienter ska rådas att inte tappa inhalatorn då detta kan medföra att dosindikatorn räknar ner.

Testning av inhalatorn

Innan inhalatorn används för första gången, ska patienten spraya tre gånger i luften, och om inhalatorn inte använts på 14 dagar eller mer, ska patienten spraya en gång i luften för att försäkra att inhalatorn fungerar korrekt.

Efter att inhalatorn har testats en första gång ska dosindikatorn visa 120.

Användning av inhalatorn

Om inhalatorn har utsatts för stark kyla, bör patienten värma den med händerna några minuter innan användning. Patienten bör aldrig värma den på konstgjord väg.

Om möjligt bör patienten stå eller sitta upprätt vid inhalering.

Användning av inhalatorn:

1. Patienten ska avlägsna skyddshylsan från munstycket och kontrollera att munstycket är rent och fritt från damm och smuts eller andra främmande ämnen.
2. Patienten ska andas ut så långsamt och djupt som möjligt.
3. Patienten ska hålla inhalatorn lodrätt med behållaren uppåt och sluta läpparna kring munstycket utan att bita i munstycket.
4. Samtidigt ska patienten andas in långsamt och djupt genom munnen. Efter att inandning påbörjats, ska patienten pressa ner inhalatorns topp för att spraya en dos.
5. Patienten ska hålla andan så länge som möjligt och, slutligen, avlägsna inhalatorn från munnen och andas ut långsamt. Patienten ska inte andas ut genom inhalatorn.

För att inhalera ytterligare en dos ska patienten hålla kvar inhalatorn upprätt i ungefär en halv minut och sedan upprepa steg 2-5.

VIKTIGT: Patienten ska inte utföra steg 2-5 för snabbt.

Efter användning ska patienten stänga igen inhalatorn med skyddshylsan och kontrollera dosindikatorn.

Patienter ska rådas att skaffa en ny inhalator när dosindikatorn visar att det finns 20 doser kvar. De ska sluta använda inhalatorn när dosindikatorn visar att det är 0 doser kvar eftersom eventuella kvarvarande sprayningar i behållaren kan vara för små för att ge en fullständig dos.

Om spraydimma uppträder vid inhalation, antingen från inhalatorn eller via mungiporna, ska proceduren upprepas från steg 2.

För patienter med svaga händer kan det vara lättare att hålla inhalatorn med båda händer. Båda pekfingrarna ska då placeras på toppen av inhalatorn och båda tummarna under inhalatorn.

Patienten bör rådas att skölja ur munnen, gurgla sig med vatten eller borsta tänderna efter inhalation (se avsnitt 4.4).

Behållaren innehåller en trycksatt vätska. Patienter ska instrueras att inte utsätta behållaren för temperaturer över 50 °C och att inte punktera behållaren.

Rengöring

Patienten ska uppmanas att läsa rengöringsinstruktionerna i bipacksedeln noggrant. För regelbunden rengöring av inhalatorn ska patienten avlägsna munstyckets skyddshylsa och torka av munstyckets ut- och insida med en torr trasa. **Patienten ska inte avlägsna behållaren från inhalatorn och ska inte använda vatten eller annan vätska för rengöring av munstycket.**

Patienter som tycker det är svårt att synkronisera sprayning med inandning kan använda andningsbehållaren AeroChamber Plus. Läkare, apotekspersonal eller sköterska bör instruera patienten

i korrekt användning och skötsel av inhalatorn och andningsbehållaren samt kontrollera att rätt teknik används för att säkerställa optimal administrering av inhalerat läkemedel till lungorna. Detta uppnås genom att patienten som använder AeroChamber Plus gör en långsam, djup inandning genom andningsbehållaren utan uppehåll mellan sprayning och inhalering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot beklametasondipropionat, formoterolfumaratdihydrat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Ambofoz ska användas med försiktighet (vilket kan innebära övervakning) hos patienter med hjärtarytmier, särskilt AV-block III och takyarytmier (ökande och/eller oregelbundna hjärtslag), idiopatisk subvalvulär aortastenosis, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, svår arteriell hypertension, ischemisk hjärtsjukdom, svår hjärtinsufficiens och aneurysm.

Försiktighet ska även iakttas vid behandling av patienter med känt eller misstänkt förlängt QTc-intervall, antingen medfött eller läkemedelsinducerat (QTc >0,44 sekunder). Formoterol kan i sig själv orsaka förlängning av QTc-intervallet.

Försiktighet krävs också när Ambofoz används av patienter med tyreotoxikos, diabetes mellitus, feokromocytom och obehandlad hypokalemi.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid beta₂-agonist-terapi. Särskild försiktighet rekommenderas vid svår astma eftersom denna effekt kan förstärkas vid hypoxi. Hypokalemi kan också förstärkas av samtidig behandling med andra läkemedel som kan inducera hypokalemi t.ex. xantinderivat, steroider och diuretika (se avsnitt 4.5). Försiktighet rekommenderas också vid instabil astma när ett antal snabbverkande bronkdilaterare kanske används. Serumkaliumnivån bör hållas under uppsikt under dessa omständigheter.

Inhalation av formoterol kan orsaka en ökning av blodglukosnivåer. Därför bör blodglukos följas noggrant hos patienter med diabetes.

Om anestesi med halogenerade anestetika planeras, ska Ambofoz inte administreras senare än 12 timmar före anestesi på grund av risken för hjärtarytmier.

Som med alla inhalationsläkemedel som innehåller kortikosteroider, ska Ambofoz administreras med försiktighet till patienter med aktiv eller inaktiv lungtuberkulos, svamp- eller virusinfektion i luftvägarna.

Det rekommenderas att behandling med Ambofoz inte avslutas abrupt.

Om patienten upplever att behandlingen inte ger önskad effekt ska patienten kontakta läkare. Ökad vidbehovsanvändning av bronkdilaterare indikerar en försämring av den underliggande sjukdomen och en utvärdering av astmabehandlingen är befogad. Plötsligt och progressivt försämrade kontroll av astma är potentiellt livshotande, varför patienten behöver akut medicinsk bedömning. Ökad dosering av kortikosteroid bör övervägas, antingen som inhalation eller peroralt, eller antibiotika vid misstanke om infektion.

Behandling med Ambofoz ska inte påbörjas under en exacerbation eller vid en akut eller markant försämring av astman. Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med Ambofoz. Patienter ska uppmanas att fortsätta behandlingen men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med Ambofoz.

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsande andning och andnöd omedelbart efter dosering. Detta ska omedelbart behandlas med en snabbverkande

bronkdilaterare för inhalation. Ambofoz ska sättas ut omedelbart, patienten bedömas och alternativ terapi ges om det är nödvändigt.

Ambofoz ska inte användas som initial astmabehandling.

Patienten ska instrueras att alltid ha sin snabbverkande bronkdilaterare tillgänglig för behandling av akuta astmaanfall.

Patienten bör påminnas om att dagligen ta sin underhållsdos av Ambofoz enligt läkarens ordination, även vid symtomfrihet.

När astmasymtomen är under kontroll bör en gradvis nedtrappning av Ambofoz-dosen övervägas. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen av Ambofoz ska användas (en lägre styrka Ambofoz 100 mikrogram/6 mikrogram finns tillgänglig) (se även avsnitt 4.2).

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med alla kortikosteroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mycket mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges peroralt. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, cushingliknande karakteristika, binjuresuppression, minskad bentäthet, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, katarakt och glaukom, och mer sällsynt, en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn).

Det är därför viktigt att patienten följs upp regelbundet, och att dosen av inhalerade kortikosteroider trappas ned till lägsta möjliga dos som håller effektiv kontroll av astman.

Farmakokinetiska data efter enstaka dos (se avsnitt 5.2) har visat att användning av beklometason/formoterol med AeroChamber Plus andningsbehållare, jämfört med användning av standardinhalator, inte ökar den totala systemiska exponeringen för formoterol samt minskar den systemiska exponeringen för beklometason-17-monopropionat, medan det sker en ökning av oförändrat beklometasondipropionat som når den systemiska cirkulationen från lungan. Eftersom den totala systemiska exponeringen för beklometasondipropionat och dess aktiv metabolit inte ändras, finns det emellertid ingen ökad risk för systemiska effekter vid användning av beklometason/formoterol med nämnda andningsbehållare.

Långtidsbehandling med höga doser inhalerade kortikosteroider kan resultera i binjuresuppression och akut binjurekris hos patienten. Barn under 16 år som använder högre doser än rekommenderat av inhalerat beklometasondipropionat löper särskild risk. Situationer som möjligen kan utlösa akut binjurekris inkluderar trauma, kirurgi, infektion eller hastig minskning av dosen. Symtomen är oftast vaga och kan innefatta anorexi, buksmärta, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, hypotoni, minskad medvetandegrad, hypoglykemi och kramper. Tillägg av systemisk kortikosteroid bör övervägas vid perioder av stress eller elektiva kirurgiska ingrepp.

Försiktighet måste iakttas vid överföring av patienter till behandling med Ambofoz, särskilt vid misstanke om störd binjurebarkfunktion på grund av tidigare systemisk steroidbehandling.

Hos patienter som överförs från orala till inhalerade kortikosteroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjureserv under avsevärd tid. Patienter som tidigare krävt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer eller fått långvarig behandling med höga doser av inhalerad kortikosteroid kan också vara i riskzonen. Denna risk för kvardröjande nedsättning bör alltid hållas i minnet vid akuta och elektiva situationer som kan framkalla stress, och lämplig kortikosteroidbehandling måste övervägas. Omfattningen av nedsatt binjurfunktion kan kräva specialistråd före elektiva procedurer.

Patienten ska instrueras att skölja eller gurgla munnen med vatten eller borsta tänderna efter inhalation av den ordinerade dosen för att minimera risken för orofaryngeal candidainfektion.

Ambofoz innehåller 9 mg etanol (alkohol) per inhalation (73,8 mg). Mängden i en 73,8 mg-dos motsvarar mindre än 221 mg (0,28 ml) öl eller 74 mg (0,09 ml) vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Beklometasondipropionat genomgår en mycket snabb metabolism via esterasenzym.

Beklometason är mindre beroende av CYP3A-metabolism än vissa andra kortikosteroider och interaktioner är i allmänhet osannolika. Risken för systemiska effekter vid samtidig användning av starka CYP3A-hämmare (t.ex. ritonavir, kobicistat) kan dock inte uteslutas, och därför rekommenderas försiktighet och lämplig övervakning vid samtidig användning med sådana läkemedel.

Farmakodynamiska interaktioner

Betablockerare kan försvaga eller upphäva effekten av formoterol. Ambofoz ska därför inte användas tillsammans med betablockerare (inklusive ögondroppar) om det inte finns starka skäl.

Å andra sidan kan samtidig behandling med andra beta-adrenerga läkemedel ha potentiellt additiva effekter, varför försiktighet krävs när teofyllin eller andra beta-adrenerga läkemedel förskrivs samtidigt med formoterol.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, fentiaziner, antihistaminer, MAO-hämmare och tricykliska antidepressiva kan förlänga QTc-intervallet och öka risken för ventrikulära arytmier.

Dessutom kan L-dopa, L-tyroxin, oxytocin och alkohol försämra den kardiella toleransen för beta₂-sympatomimetika.

Samtidig behandling med MAO-hämmare inklusive substanser med liknande effekter såsom furazolidon och prokarbazin kan utlösa blodtrycksstegring.

Det finns en ökad risk för arytmier hos patienter som ges samtidig anestesi med halogenerade kolväten.

Samtidig behandling med xantin-derivat, steroider eller diuretika kan potentiella en möjlig hypokalemisk effekt av beta₂-agonister (se avsnitt 4.4). Hypokalemi kan öka benägenheten för hjärtarytmi hos patienter som behandlas med digitalisglykosider.

Ambofoz innehåller en liten mängd etanol. Det finns en teoretisk risk för interaktion hos särskilt känsliga patienter som använder disulfiram eller metronidazol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns inga data från människa. I djurstudier på råttor associeras höga doser av beklometasondipropionat med en försämrad kvinnlig fertilitet och embryotoxicitet (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Det finns ingen erfarenhet av eller bevis på säkerhet för drivgasen HFA-134a hos gravida eller ammande kvinnor. Studier av effekten av HFA-134a på reproduktion och embryonal/fosterutveckling hos djur har emellertid inte visat några kliniskt relevanta biverkningar.

Det finns inga kliniskt relevanta data från behandling med Ambofoz hos gravida kvinnor. Djuurstudier med beklometasondipropionat och formoterol i kombination har visat reproduktionstoxikologiska effekter efter hög systemisk exponering (se avsnitt 5.3). På grund av de tokolytiska effekterna av beta₂-sympatomimetika ska särskild omsorg visas inför förlossning. Formoterol rekommenderas inte för användning under graviditet, särskilt inte i slutet av graviditeten eller under förlossningsarbetet, om det finns ett säkrare alternativ.

Ambofoz ska endast användas under graviditet om den förväntade nyttan överväger tänkbara risker.

Amning

Det finns inga kliniskt relevanta data från behandling med Ambofoz hos ammande kvinnor.

Även om djurdata saknas är det rimligt att förmoda att beklometasondipropionat, liksom andra kortikosteroider, passerar över i bröstmjolk.

Det är okänt om formoterol passerar över i bröstmjolk hos människa, men det har påvisats i mjölk hos digivande djur.

Ambofoz ska endast användas under amning om den förväntade nyttan överväger tänkbara risker.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Ambofoz efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ambofoz har sannolikt ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Eftersom Ambofoz innehåller beklometasondipropionat och formoterolfumaratdihydrat förväntas samma biverkningsmönster som finns rapporterat för respektive substans. Samtidig administrering av de två substanserna har inte bidragit till ökad förekomst av biverkningar.

Biverkningar relaterade till beklometasondipropionat och formoterol, administrerade som en fast kombination Ambofoz och som separata substanser, redovisas nedan enligt organklass. Frekvenserna definieras enligt: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($\leq 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Vanliga och mindre vanliga biverkningar härrör från kliniska prövningar på patienter med astma och KOL.

Organklass	Biverkning	Frekvens
Infektioner och	Faryngit, oral candidainfektion	Vanliga

infestationer	Influensa, svampinfektioner i munnen, candidainfektioner i svalg och munhåla, candidainfektioner i matstrupe, vulvovaginal candidainfektion, gastroenterit, sinuit, rinit, pneumoni*	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet	Granulocytopeni	Mindre vanliga
	Trombocytopeni	Mycket sällsynta
Immunsystemet	Allergisk dermatit	Mindre vanliga
	Överkänslighetsreaktioner inkluderande erytem samt ödem i läppar, ansikte, ögon och svalg	Mycket sällsynta
Endokrina systemet	Binjuresuppression	Mycket sällsynta
Metabolism och nutrition	Hypokalemi, hyperglykemi	Mindre vanliga
Psykiatriska tillstånd	Rastlöshet	Mindre vanliga
	Psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression, aggression, beteendestörningar (särskilt hos barn)	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga
	Tremor, yrsel	Mindre vanliga
Ögon	Glaukom, katarakt	Mycket sällsynta
	Dimsyn (se även avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan	Otosalpingit	Mindre vanliga
Hjärtat	Palpitationer, förlängt EKG-QTc-intervall, förändringar i EKG, takykardi, takyarytmi, förmaksflimmer*	Mindre vanliga
	Ventrikulära extrasystolier, angina pectoris	Sällsynta
Blodkärl	Hyperemi, rodnande	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dysfoni	Vanliga
	Hosta, produktiv hosta, halsirritation, astmakris, erytem i svalget	Mindre vanliga
	Paradoxal bronkospasm	Sällsynta
	Dyspné, astmaexacerbationer	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Diarré, muntorrhet, dyspepsi, dysfagi, brännande känsla på läpparna, illamående, dysgeusi	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Pruritus, utslag, hyperhidros, urtikaria	Mindre vanliga
	Angioödem	Sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer, myalgi	Mindre vanliga
	Tillväxthämning hos barn och ungdomar	Mycket sällsynta
Njurar och urinvägar	Nefrit	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem	Mycket sällsynta
Undersökningar och provtagningar	Ökning av c-reaktivt protein, blodplättar, fria fettsyror, insulin i blodet och ketonkroppar i blodet, minskning av kortisolnivån i blodet*	Mindre vanliga
	Blodtrycksökning	Mindre vanliga
	Blodtryckssänkning	Sällsynta
	Minskad bentäthet	Mycket sällsynta

*I en pivotal klinisk prövning på KOL-patienter rapporterades ett icke-allvarligt fall av behandlingsrelaterad pneumoni hos en patient som fått behandling med beklometason/formoterol. Andra biverkningar som observerades under behandling med beklometason/formoterol i kliniska prövningar på KOL-patienter: minskning av kortisolnivån i blodet och förmaksflimmer.

Som med annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm uppträda (se avsnitt 4.4).

Bland observerade biverkningar typiska för formoterol är:

Hypokalemi, huvudvärk, tremor, palpitationer, hosta, muskelspasmer och förlängt QTc-intervall.

Biverkningar typiskt associerade med administrering av beklometasondipropionat är:
Svampinfektioner i munnen, candida, dysfoni, halsirritation.

Dysfoni och candidainfektion kan lindras genom munsköljning/gurgling med vatten eller tandborstning efter användning av produkten. Symtomatisk candidainfektion kan behandlas med lokalt svampmedel under fortsatt behandling med Ambofoz.

Systemiska effekter av inhaleda kortikosteroider (t.ex. beklometasondipropionat) kan framförallt uppkomma vid höga doser förskrivna under längre perioder; dessa kan omfatta binjuresuppression, minskad bentäthet, tillväxthämning hos barn och ungdomar, katarakt och glaukom (se även avsnitt 4.4).

Överkänslighetsreaktioner inklusive utslag, urtikaria, pruritus, erytem och ödem i ögon, ansikte, läppar och hals kan också förekomma.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inhaleda doser av beklometason/formoterol 100/6 mikrogram upp till tolv på varandra följande spraydosor (totalt 1200 mikrogram beklometasondipropionat och 72 mikrogram formoterol) har studerats hos astmatiska patienter. Behandlingen orsakade inte några onormala effekter på vitala tecken och varken allvarliga eller svåra biverkningar observerades.

Överdosis av formoterol kan leda till effekter typiska för β_2 -agonister: Illamående, kräkningar, huvudvärk, tremor, somnolens, hjärtklappning, takykardi, ventrikulära arytmier, förlängt QTc-intervall, metabolisk acidosis, hypokalemi, hyperglykemi.

Vid överdosering av formoterol rekommenderas stödjande och symptomatisk behandling. Allvarliga fall ska läggas in på sjukhus. Användning av hjärtsелеktiva betablockare kan övervägas men endast med yttersta försiktighet eftersom användning av betablockare kan utlösa bronkospasm. Serumkalium ska övervakas.

Akut inhalation av beklometasondipropionat i doser som överskrider de rekommenderade kan leda till tillfällig binjuresuppression. Detta kräver inga akuta åtgärder eftersom binjurefunktionen normaliseras inom några dagar, vilket ska verifieras genom plasmakortisolmätningar. Behandlingen ska fortsätta i doser som kontrollerar astman hos dessa patienter.

Kronisk överdosering av inhaleda beklometasondipropionat: Risk för binjuresuppression (se avsnitt 4.4). Övervakning av binjurereserven kan vara nödvändig. Behandlingen ska fortsätta i doser tillräckliga för att kontrollera astman.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika, inhalationer;
Adrenergika i kombination med kortikosteroider eller övriga medel, exkl. antikolinergika
ATC-kod: R03AK08

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Ambofoz innehåller beklometasondipropionat och formoterol. Dessa två aktiva substanser har olika verkningsmekanismer. I likhet med andra kombinationer av inhalationskortikosteroider och beta₂-agonister har additiva effekter visats med avseende på reduktion av astmaexacerbationer.

Beklometasondipropionat

Beklometasondipropionat som inhalation i rekommenderade doser har en glukokortikoid antiinflammatorisk effekt i lungorna, vilket resulterar i minskade astmasymtom och exacerbationer med färre biverkningar än vid systemisk administrering av kortikosteroider.

Formoterol

Formoterol är en selektiv beta₂-adrenoceptoragonist, som ger en avslappning av den glatta muskulaturen i bronkerna hos patienter med reversibel luftvägsobstruktion. Den bronkdilaterande effekten är snabb med ett effekttillslag inom 1-3 minuter efter inhalation och har en varaktighet om 12 timmar efter en engångsdos.

Klinisk effekt och säkerhet av beklometason/formoterol

I kliniska studier på vuxna har tillägg av formoterol till beklometasondipropionat förbättrat astmasymtom och lungfunktion samt reducerat antalet exacerbationer.

I en 24-veckors studie av lungfunktion var beklometason/formoterol 100/6 mikrogram HFA minst likvärdig jämfört med den fria kombinationen av beklometasondipropionat och formoterol, och bättre än behandling med enbart beklometasondipropionat.

Effekten av beklometason/formoterol 200/6 mikrogram HFA, 2 inhalationer två gånger dagligen, utvärderades i en 12-veckors pivotal klinisk studie vilken jämförde effekten på lungfunktion jämfört med behandling med monoterapi med beklometasondipropionat hos astmapatienter som inte uppnådde adekvat symtomkontroll med tidigare behandling (hög dos inhalerade kortikosteroid eller medelhög dos av kombination med inhalerade kortikosteroid och långverkande beta₂-agonist). Studien påvisade att beklometason/formoterol 200/6 mikrogram HFA var överlägsen beklometasondipropionat HFA avseende förändring från baseline av det genomsnittliga PEF-värdet innan behandling på morgonen (justerad medelskillnad 18,53 l).

I en 24-veckors pivotal klinisk studie var säkerhetsprofilen hos beklometason/formoterol 200/6 mikrogram HFA, två inhalationer två gånger dagligen, jämförbar med den hos en fast kombination (flutikason/salmeterol 500/50, en inhalation två gånger dagligen). Ingen klinisk relevant effekt kunde ses med beklometason/formoterol 200/6 mikrogram HFA på HPA-axeln efter 6 månaders behandling. Studien visade att både beklometason och formoterol 200/6 mikrogram och den godkända fasta kombinationen inte var överlägsen monoterapi med icke extrafin formulering med beklometasondipropionat (2000 mikrogram/dag) avseende förändring av morgon-FEV₁ innan behandling och procent av antal dagar utan astmasymtom.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den systemiska exponeringen av de aktiva substanserna beklometasondipropionat och formoterol i fast kombination (beklometason/formoterol) har jämförts med substanserna var för sig.

I en farmakokinetisk studie på friska försökspersoner behandlade med en enstaka dos av beklometason/formoterol fast kombination (4 sprayningar à 100/6 mikrogram) eller en enstaka dos av beklometasondipropionat freon (4 sprayningar à 250 mikrogram) och formoterol HFA (4 sprayningar à 6 mikrogram), var arean under kurvan (AUC) för huvudmetaboliten (beklometason-17-monopropionat) av beklometasondipropionat och dess maximala plasmakoncentration 35 % respektive 19 % lägre med den fasta kombinationen än med den icke extrafina formuleringen av beklometasondipropionat freon. Däremot var absorptionshastigheten högre (0,5 kontra 2 h) med den fasta kombinationen jämfört med den icke extrafina formuleringen av beklometasondipropionat freon enbart.

För formoterol var maximal plasmakoncentration likartad mellan den fasta kombinationen och extempore-kombinationen, och den systemiska exponeringen var något högre efter administrering av beklometason/formoterol än med extempore-kombinationen.

Data har inte visat på några farmakokinetiska eller farmakodynamiska (systemiska) interaktioner mellan beklometasondipropionat och formoterol.

En farmakokinetisk studie som utfördes på friska frivilliga med blockad med aktivt kol visade att biotillgängligheten av beklometason-17-monopropionat i lungorna med beklometason/formoterol 200/6 mikrogram-formuleringen är dosproportionell jämfört med styrkan 100/6 mikrogram enbart för AUC {medelvärde för förhållandet mellan systemisk biotillgänglighet i 200/6 mikrogram formulering jämfört med styrkan 100/6 mikrogram var 91,63 (90 % konfidensintervall: 83,79; 100,20)}. Medelvärde för förhållandet mellan systemisk biotillgänglighet av formoterolfumarat i 200/6 mikrogram formulering jämfört med styrkan 100/6 mikrogram var 86,15 (90 % konfidensintervall: 75,94; 97,74).

I en annan farmakokinetisk studie som utfördes på friska frivilliga utan blockad med aktivt kol var den systemiska exponeringen av beklometason-17-monopropionat i beklometason/formoterol 200/6 mikrogram-formuleringen dosproportionell jämfört med styrkan 100/6 mikrogram {medelvärde för förhållandet mellan systemisk biotillgänglighet i 200/6 mikrogram formuleringen jämfört med styrkan 100/6 mikrogram var 89,2 (90 % konfidensintervall: 79,8; 99,7)}. Den totala systemiska exponeringen av formoterolfumarat var oförändrad {medelvärde för förhållandet mellan systemisk biotillgänglighet i 200/6 mikrogram formulering jämfört med styrkan 100/6 mikrogram var 102,2 (90 % konfidensintervall: 90,4; 115,5)}.

Användning av beklometason/formoterol 200 mikrogram/6 mikrogram tillsammans med AeroChamber Plus andningsbehållare hos friska frivilliga ökade mängden beklometason-17-monopropionat (aktiv metabolit till beklometasondipropionat) och formoterol som deponerades i lungan med 25 % respektive 32 %. Den systemiska exponeringen var lite lägre för beklometason-17-monopropionat (med 17 %) och formoterol (med 17 %) och ökade för oförändrad beklometasondipropionat (med 54 %).

Beklometasondipropionat

Beklometasondipropionat är en pro-drug med svag glukokortikoidreceptorbindande affinitet som hydrolyseras via esterasenzym till en aktiv metabolit, beklometason-17-monopropionat, vilken har en kraftigare topikal antiinflammatorisk aktivitet jämfört med beklometasondipropionat såsom pro-drug.

Absorption, distribution och metabolism

Inhalerat beklometasondipropionat absorberas snabbt via lungorna; före absorption sker en omfattande omvandling till dess aktiva metabolit beklometason-17-monopropionat via esterasenzym som finns i de flesta vävnader. Det systemiska upptaget av den aktiva metaboliten sker från lungorna (36 %) och från gastrointestinal absorption av den svalda dosen. Biotillgängligheten av svalt beklometasondipropionat är emellertid försumbar, försystemisk omvandling till beklometason-17-monopropionat resulterar i att 41 % av dosen absorberas som aktiv metabolit.

Ökningen av systemisk exponering är ungefärligen linjär i förhållande till inhaled dos.

Den absoluta biotillgängligheten efter inhalation är ca 2 % respektive 62 % av den nominella dosen för oförändrat beklometasondipropionat respektive beklometason-17-monopropionat.

Efter intravenös administrering karakteriseras dispositionen av beklometasondipropionat och dess aktiva metabolit av hög plasmaclearance (150 respektive 120 l/h) med en liten distributionsvolym vid steady state för beklometasondipropionat (20 l) och högre vävnadsdistribution för den aktiva metaboliten (424 l).

Plasmaproteinbindningen är medelhög.

Eliminering

Beklometasondipropionat utsöndras huvudsakligen via faeces, till största delen som polära metaboliter. Den renala utsöndringen av beklometasondipropionat och dess metaboliter är försumbar. De terminala halveringstiderna är 0,5 h respektive 2,7 h för beklometasondipropionat respektive beklometason-17-monopropionat.

Särskilda patientgrupper

Farmakokinetiken för beklometasondipropionat hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte studerats; men eftersom beklometasondipropionat genomgår en mycket snabb metabolism via esterasenzym som finns i tarmvätska, serum, lungor och lever, varvid de mer polära produkterna beklometason-21-monopropionat, beklometason-17-monopropionat och beklometason bildas, förväntas inte nedsatt leverfunktion påverka farmakokinetiken och säkerhetsprofilen för beklometasondipropionat.

Eftersom beklometasondipropionat eller dess metaboliter inte har detekterats i urin, förväntas ingen ökning av systemisk exponering hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Formoterol

Absorption och distribution

Efter inhalation absorberas formoterol från både lungor och magtarmkanal. Fraktionen inhaled dos som sväljs efter administrering med inhalationsspray kan variera mellan 60 % och 90 %. Minst 65 % av den svalda fraktionen absorberas från magtarmkanalen. Maximal plasmakoncentration av oförändrad substans inträffar inom 0,5-1 timme efter oral administrering. Plasmaproteinbindningen av formoterol är 61-64 % med 34 % bundet till albumin. Bindningsmättnad uppnåddes inte i det koncentrationsintervall som nåddes med terapeutiska doser. Halveringstiden för eliminering efter oral administrering är 2-3 timmar. Absorption av formoterol är linjär efter inhalation av 12-96 mikrogram formoterolfumarat.

Metabolism

Formoterol metaboliseras till stor del och den viktigaste metaboliseringsvägen medför direkt konjugering vid fenol-hydroxyl-gruppen. Glukuronidsyra-konjugatet är inaktivt. Den näst viktigaste metaboliseringsvägen medför O-demetylering följt av konjugering av fenol-2'-hydroxylgruppen. Cytokrom P450-isoenzymen CYP2D6, CYP2C19 och CYP2C9 är involverade i O-demetyleringen av formoterol. Huvuddelen av metabolismen verkar ske i levern. Formoterol hämmar inte CYP450-enzym vid terapeutiskt relevanta koncentrationer.

Eliminering

Kumulativ renal utsöndring av formoterol efter en enstaka inhalation från pulverinhalator ökade linjärt i doseringsintervallet 12-96 mikrogram. I genomsnitt utsöndrades 8 % respektive 25 % av dosen som

oförändrad substans respektive total formoterol. Baserat på uppmätta plasmakoncentrationer hos 12 friska försökspersoner efter inhalation av en enstaka dos på 120 mikrogram, bestämdes den genomsnittliga halveringstiden till 10 timmar. (R,R)- respektive (S,S)-enantiomererna representerade ca 40 % respektive 60 % av oförändrad substans i urinen. Det relativa förhållandet av de två enantiomererna förblev konstant för det studerade doseringsintervallet och det visades ingen relativ ackumulering av den ena eller andra enantiomeren efter upprepad dosering.

Efter oral administrering (40-80 mikrogram) hos friska försökspersoner återfanns 6-10 % av dosen oförändrad i urin; upp till 8 % av dosen återfanns som glukuronid.

Totalt 67 % av en oral dos formoterol utsöndras i urin (huvudsakligen som metaboliter) och resten i faeces. Renalt clearance av formoterol är 150 ml/min.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt lever-/njurfunktion: Formoterols farmakokinetik har inte studerats hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Eftersom formoterol elimineras till största delen genom levermetabolism kan dock ökad exponering förväntas hos patienter med svår levercirros.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet som observerats i djurstudier med beklometasondipropionat och formoterol, gett i kombination eller var för sig, var huvudsakligen effekter relaterade till förstärkt farmakologisk aktivitet. De är relaterade till den immunsuppressiva aktiviteten av beklometasondipropionat och till de kända kardiovaskulära effekterna av formoterol, huvudsakligen observerade hos hund. Varken ökning av toxicitet eller oväntade fynd observerades efter administrering av kombinationen.

Reproduktionsstudier i råttor har visat dosberoende effekter. Kombinationen associerades med minskad fertilitet hos honråttor och embryofetal toxicitet. Det är känt att höga doser kortikosteroider till dräktiga djur kan ge upphov till missbildningar av olika slag såsom gomsplator och intrauterin tillväxthämning, och det är sannolikt att effekter som visats med beklometasondipropionat/formoterol-kombinationen orsakades av beklometasondipropionat. Dessa effekter noterades endast vid hög systemexponering för den aktiva metaboliten beklometason-17-monopropionat (200 gånger förväntad plasmanivå hos patienter). Dessutom har förlängd gestation och förlossning visats i djurstudier, detta är effekter som är knutna till den kända tokolytiska effekten av beta₂-sympatomimetika.

Dessa effekter noterades när formoterols plasmanivåer hos moderdjuret var lägre än de som förväntas hos patienter behandlade med beklometason/formoterol.

Gentoxicitetsstudier utförda med beklometasondipropionat/formoterol-kombinationen indikerar inte mutagen potential. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med den föreslagna kombinationen. Emellertid har data för substanserna var för sig inte indikerat någon potentiell risk för karcinogenicitet hos människa.

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa beträffande den freonfria drivgasen HFA-134a.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol, vattenfri
Vatten för injektion
Maleinsyra
Norfluran (HFA-134a)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

21 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Singelförpackning med 120 spraydoser:

Före användning:

Måste förvaras upprätt i kylskåp vid 2-8 °C i högst 18 månader.

Efter första användning:

Förvara vid högst 25 °C i högst 3 månader.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ambofoz är en inhalationsspray innesluten i en fluorkolpolymerisation (FCP)-behandlad 14 ml-aluminiumtryckbehållare, förseglad med en 63 mikroliter doseringsventil. Behållaren är placerad i en vit inhalator av polypropen försett med en grön skyddshylsa. Inhalatorn är försedd med en integrerad dosindikator som räknar exakt varje sprayning och visar antalet kvarvarande sprayningar i intervaller om 20.

Förpackningsstorlek:

1 inhalator med 120 spraydoser vilket motsvarar 11,8 gram inhalationslösning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

66105

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-02-11

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-11