

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ambofoz 100 mikrogram/6 mikrogram per dos inhalationsspray, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje uppmätt dos (den dos som lämnar ventilen) innehåller:

100 mikrogram beklometasondipropionat och 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Detta motsvarar en avgiven dos (den dos som lämnar inhalatorn) om 84,6 mikrogram beklometasondipropionat och 5,0 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 6,9 mg alkohol (vattenfri etanol) per sprayning (den dos som lämnar ventilen).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsspray, lösning.

Färglös till gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma

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 inhalerad snabbverkande beta₂-agonist eller
- Patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande beta₂-agonist.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Symtomatisk behandling av patienter med svår KOL (FEV₁ < 50 % av förväntat normal) och tidigare upprepade exacerbationer och som har signifikanta symtom trots regelbunden behandling med långverkande bronkdilaterare.

4.2 Dosering och administreringssätt

Ambofoz är avsedd för inhalation.

Dosering

ASTMA

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.

Det finns två behandlingssätt med Ambofoz:

- A.** Underhållsbehandling: Ambofoz används som underhållsbehandling med en separat snabbverkande bronkdilaterare vid behov.
- B.** Underhålls- och vidbehovsbehandling: Ambofoz används som underhållsbehandling men även som vidbehovsbehandling för symtomlindring av astma.

A. Underhållsbehandling

Patienter bör instrueras att alltid ha en separat snabbverkande bronkdilaterare tillgänglig för symtomlindring.

Rekommenderad dosering för vuxna (från 18 år):

1–2 inhalationer 2 gånger dagligen.

Den maximala dygnsdosen är 4 inhalationer.

B. Underhålls- och vidbehovsbehandling

Patienten tar en daglig underhållsdos av Ambofoz och som tillägg tas Ambofoz vid behov för symtomlindring av astma. Patienter bör instrueras att alltid ha sin Ambofoz tillgänglig för symtomlindring.

Ambofoz underhålls- och vidbehovsbehandling bör särskilt övervägas för patienter med:

- otillfredsställande astmakontroll och är i behov av symtomlindring
- tidigare episoder av exacerbationer som krävt medicinsk intervention

Patienter som ofta inhalerar ett stort antal vidbehovsdoser Ambofoz bör följas noggrant med avseende på dosrelaterade biverkningar.

Rekommenderad dosering för vuxna (från 18 år):

Rekommenderad underhållsdos är 1 inhalation två gånger dagligen (1 inhalation på morgonen och 1 inhalation på kvällen).

Patienter bör ta 1 extra inhalation vid behov för symtomlindring. Ytterligare 1 inhalation bör tas om symtomen kvarstår efter några minuter.

Den maximala dygnsdosen är 8 inhalationer.

De patienter som behöver symtomlindring flera gånger per dag bör rekommenderas att söka vård. Deras astma bör utvärderas på nytt och underhållsbehandlingen omvärderas.

Rekommenderad dosering för barn och ungdomar under 18 år:

Säkerhet och effekt för Ambofoz för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information om beklometason/formoterol för barn i åldern 5 till 11 år och ungdomar i åldern 12 till 17 år finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

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.

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

KOL

Rekommenderad dosering för vuxna 18 år och äldre:

2 inhalationer 2 gånger dagligen.

Särskilda patientgrupper:

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

Administreringssätt

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 dosräknare 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 dosräknaren 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 dosräknaren 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 dosräknaren visa 120.

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 dosräknaren.

Patienter ska rådas att skaffa en ny inhalator när dosindikatorn visar att det finns 20 doser kvar. De ska sluta använda inhalatorn när dosräknaren 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 pekfingerarna 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).

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, allvarlig hjärtsjukdom, särskilt akut myokardinfarkt, ischemisk hjärtsjukdom, kronisk hjärtinsufficiens, ocklusiv kärlsjukdom, speciellt arterioskleros, arteriell hypertension 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 eller KOL 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, antingen Ambofoz (för astmapatienter som använder Ambofoz som underhålls- och vidbehovsbehandling) eller en separat snabbverkande bronkdilaterare (för patienter som använder Ambofoz enbart som underhållsbehandling).

Patienten bör påminnas om att dagligen ta sin underhållsdos av Ambofoz enligt läkarens ordination, även vid symtomfrihet. Vidbehovsdoser med Ambofoz ska tas till följd av astmasymtom, inte som regelbunden förebyggande behandling, t.ex. före ansträngning. För sådan användning bör en separat snabbverkande bronkdilaterare övervägas.

När astmasymtomen är under kontroll bör en gradvis nedtrappning av Ambofoz dos övervägas. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen av Ambofoz ska användas (se 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 beklametason/formoterol med AeroChamber Plus andningsbehållare, jämfört med användning av standard inhalator, inte ökar den totala systemiska exponeringen för formoterol samt minskar den systemiska exponeringen för beklametason-17-monopropionat, medan det sker en ökning av oförändrat beklametasondipropionat som når den systemiska cirkulationen från lungan. Eftersom den totala systemiska exponeringen för beklametasondipropionat och dess aktiv metabolit inte ändras, finns det emellertid ingen ökad risk för systemiska effekter vid användning av Amfoboz 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 beklametasondipropionat 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 Amfoboz, 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.

Pneumoni hos patienter med KOL

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalerade kortikosteroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier. Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhalerade kortikosteroider när det gäller pneumoniriskens storleksordning. Läkare bör vara fortsatt vaksamma när det gäller möjlig utveckling av pneumoni hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på sådana infektioner överlappar symtomen på KOL-exacerbationer. Riskfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar nuvarande rökning, hög ålder, lågt kroppsmasseindex (BMI) och allvarlig KOL.

För att minimera risken för candidainfektion i munhåla och svalg bör patienten instrueras att skölja ur munnen, gurgla sig med vatten eller borsta tänderna efter varje inhalationstillfälle.

Ambofoz innehåller en mindre mängd etanol (cirka 7 mg per inhalation) motsvarande 0,20 mg/kg per dos med två inhalationer. Vid normal dosering är mängden etanol försumbar och utgör ingen risk för patienten.

Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar 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

Beklametasondipropionat 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 (inklusive ögondroppar) ska undvikas till astmapatienter. Om betablockare används i tvingande fall kommer effekten av formoterol att försvagas eller upphävas.

Å andra sidan kan samtidig behandling med andra beta-adrenerga medel ha potentiellt additiva effekter, varför försiktighet krävs när teofyllin eller andra beta-adrenerga medel 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 leda till 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 öka risken för en 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

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.

Graviditet

Det finns inga kliniskt relevanta data från behandling med Ambofoz hos gravida kvinnor. Djurstudier med beklametasondipropionat 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 beklametasondipropionat, liksom andra kortikosteroider, passerar över i bröstmjölk.

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

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

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 beklametasondipropionat 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 beklametasondipropionat 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 ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), 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 infestationer	Faryngit, oral candidainfektion, pneumoni* (hos KOL-patienter)	Vanliga
	Influensa, svampinfektioner i munnen, candidainfektioner i svalg och munhåla, candidainfektioner i matstrupe, vulvovaginal candidainfektion, gastroenterit, sinuit, rinit	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 EKGQTc-intervall, förändringar i EKG, takykardi, takyarytmi, förmaksflimmer*	Mindre vanliga
	Ventrikulära extrasystolier, angina pectoris	Sällsynta
Blodkärl	Hyperemi, rodnande	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dysphonia	Vanliga
	Hosta, produktiv hosta, halsirritation, astmakris	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	Ökning av c-reaktivt protein, blodplättar, fria fettsyror, insulin i blodet och ketonkroppar i blodet, minskning av kortisolnivån i blodet*	Mindre vanliga
	Blodtrycksökning, 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 ”Varningar och försiktighet”).

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.

Pediatrisk population

I en 12-veckors studie på ungdomar med astma skiljde sig säkerhetsprofilen för beklometasondipropionat/formoterolfumarat inte från säkerhetsprofilen för beklometasondipropionat i monoterapi.

En experimentell pediatrik formulering av beklometasondipropionat och formoterolfumarat 50/6 mikrogram per spraydos, administrerat till barn mellan 5–11 år med astma under en 12-veckors behandlingsperiod, uppvisade en säkerhetsprofil som liknar den för de godkända och marknadsförda substanserna formoterol och beklometasondipropionat var för sig.

Samma pediatrik formulering av beklometasondipropionat/formoterolfumarat 50/6 mikrogram, administrerat till barn mellan 5–11 år med astma under 2 veckor, uppvisade dock inte icke-underlägsenhet i förhållande till den fria kombinationen av de marknadsförda substanserna formoterol och beklometasondipropionat var för sig, med avseende på tillväxthastigheten hos underbenen

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

Inhalerade doser av beklometason/formoterol upp till tolv på varandra följande spraydoser (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.

Överdoser av formoterol kan leda till effekter typiska för β_2 -agonister: Illamående, kräkningar, huvudvärk, tremor, somnolens, hjärklappning, 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 hjärtselektiva 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 inhalerat 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.;

ATC-kod: R03 AK08

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

ASTMA

Klinisk effekt av beklometason/formoterol underhållsbehandling

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 minst likvärdig jämfört med den fria kombinationen av beklometasondipropionat och formoterol, och bättre än behandling med enbart beklometasondipropionat.

Klinisk effekt av beklometason/formoterol underhålls- och vidbehovsbehandling

I en 48-veckors parallell gruppstudie som involverade 1701 astma patienter jämfördes effekten av beklometason/formoterol underhållsbehandling (1 inhalation 2 gånger dagligen) och vidbehovsbehandling (totalt upp till 8 sprayningar per dag) med beklometason/formoterol underhållsbehandling (1 inhalation 2 gånger dagligen) plus salbutamol vidbehovsbehandling hos vuxna patienter med okontrollerad moderat till svår astma. Resultat visade att beklometason/formoterol som underhålls- och vidbehovsbehandling gav en signifikant längre tid till första svåra exacerbation (*) jämfört med beklometason/formoterol som underhållsbehandling plus salbutamol vidbehovsbehandling ($p < 0,001$ för både ITT och PP population). Antalet svåra exacerbationer (patient/år) var signifikant lägre i gruppen som fick underhålls- och vidbehovsbehandling jämfört med salbutamol gruppen. 0,1476 vs 0,2239 respektive (statistiskt signifikant minskning: $p < 0,001$). Patienter i gruppen som fick beklometason/formoterol underhålls- och vidbehovsbehandling uppnådde en kliniskt signifikant förbättring av astmakontroll. Både det genomsnittliga antalet vid behovs-inhalationer per dag och andel patienter som använder vidbehovsbehandling minskade på samma sätt i båda grupperna.

OBS*: exacerbationer ansågs vara svåra när försämring av astma ledde till sjukhusinläggning eller besök på akuten, eller behov av systemisk steroidbehandling i mer än 3 dagar.

I en annan klinisk studie gav en engångsdos av beklometason/formoterol en snabb bronkdilaterande effekt och en snabb lindring av symtom på dyspné vilket liknar effekten av salbutamol 200 mikrogram/dos hos astmatiska patienter då metakolin används för att ge bronkokonstriktion.

Pediatrik population

I en 12-veckors studie på ungdomar med astma var beklometason/formoterol 100/6 mikrogram inte överlägsen beklometasondipropionat i monoterapi, varken gällande parametrar för lungfunktion (primär variabel: förändring från baslinjen i PEF på morgonen före dos), sekundära effektvariabler eller kliniska utfallsmått.

Den bronkdilaterande effekten av en engångsdos av experimentell pediatrik formulering av beklometason/formoterol 50/6 mikrogram per spraydos, administrerat med AeroChamber Plus till barn mellan 5 och 11 år med astma, utvärderades i jämförelse med den fria kombinationen av de marknadsförda substanserna beklometasondipropionat och formoterolfumarat. Det uppvisades icke-underlägsenhet för beklometason/formoterol 50/6 jämfört med den fria kombinationen med avseende på genomsnittligt FEV₁ utvärderat 12 timmar efter morgondosen då den lägre konfidensgränsen för 95% KI för justerad genomsnittlig skillnad var -0,047 l större än den förplanerade gränsen för icke-underlägsenhet på -0,1 l.

Pediatrik formulering av beklometason/formoterol 50/6 mikrogram per spraydos, administrerat med AeroChamber Plus till barn mellan 5 och 11 år med astma under en 12-veckorsperiod, uppvisade inte överlägsenhet jämfört med den fria kombinationen av beklometasondipropionat och formoterolfumarat med avseende på parametrar för lungfunktion (primärvariabel: förändring i FEV₁ på morgonen före dos).

KOL

I två 48-veckors studier utvärderades effekten på lungfunktion och förekomsten av exacerbationer (definierad som orala steroidkurer och/eller antibiotikakurer och/eller sjukhusinläggning) i patienter med svår KOL (30% <FEV₁% <50%).

Den ena pivotala studien visade en signifikant förbättring av lungfunktionen (primär ändpunkt var förändring i FEV₁ före dos) jämfört med formoterol efter 12 veckors behandling (justerad genomsnittlig skillnad mellan beklometason/formoterol och formoterol: 69 ml) samt vid varje sjukhusbesök under hela behandlingsperioden (48 veckor). Studien visade en statistiskt signifikant minskning av det genomsnittliga antalet exacerbationer per patient/år (antalet exacerbationer, koprimär ändpunkt) vid behandling med beklometason/formoterol jämfört med formoterolbehandling (justerad genomsnittlig frekvens 0,80 jämfört med 1,12 i formoterolgruppen, justerat förhållande 0,72, p<0,001) under behandlingsperioden på 48 veckor hos totalt 1199 patienter med svår KOL.

Dessutom förlängde beklometason/formoterol tiden till den första exacerbationen på ett statistiskt signifikant sätt jämfört med formoterol. Överlägsenhet av referensprodukten jämfört med formoterol bekräftades även vad gäller exacerbationsfrekvensen hos undergrupper av patienter som fick (ca 50 % i varje behandlingsarm) eller inte fick samtidig behandling med tiotropiumbromid.

Den andra pivotala studien, som var en trearmad, randomiserad studie med parallella grupper och 718 patienter, bekräftade överlägsenhet av beklometason/formoterol jämfört med formoterolbehandling vad gäller förändring i FEV₁ före dos i slutet av behandlingen (48 veckor) och visade icke-underlägsenhet av beklometason/formoterol jämfört med den fasta doskombinationen av budesonid/formoterol på samma parameter.

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 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 CFC formulering. Däremot var absorptionshastigheten högre (0,5 kontra 2h) med den fasta kombinationen jämfört med den icke extrafina formuleringen av beklometasondipropionat CFC formulering enbart.

För formoterol var maximal plasmakoncentration likartad mellan den fasta kombinationen och extemporekombinationen, 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.

Användning av AeroChamber Plus andningsbehållare ökade mängden beklometason-17-monopropionat och formoterol som deponerades i lungan med 41 % respektive 45 %, jämfört med användning av standardinhalator, i en studie på friska försökspersoner. Den totala systemiska exponeringen var oförändrad för formoterol, minskade med 10 % för beklometason-17-monopropionat och ökade för oförändrat beklometasondipropionat.

En lungdepositionsstudie som utfördes på stabila KOL-patienter, friska försökspersoner och astmapatienter visade att i genomsnitt 33 % av den nominella dosen deponerades i lungorna hos KOL-patienter jämfört med 34 % hos friska försökspersoner och 31 % hos astmapatienter. Exponeringen av beklometason-17-monopropionat och formoterol i plasma var jämförbar i alla tre grupper under 24 timmar efter inhalationen. Den totala exponeringen av beklometasondipropionat var högre hos KOL-patienter jämfört med astmapatienter och friska försökspersoner.

Pediatrik population

beklometason/formoterol var inte bioekvivalent med den fria kombinationen av extrafin formulering av beklometasondipropionat och formoterol vid administrering till ungdomar mellan 12 och 17 år med astma i en farmakokinetisk singeldosstudie (4 spraydoser av 100/6 mikrogram). Detta resultat var oberoende av om en andningsbehållare (AeroChamber Plus) användes eller inte.

När andningsbehållare inte användes tyder tillgängliga data på en lägre maximal plasmakoncentration av inhalerad kortikosteroidkomponent från beklometason/formoterol jämfört med den fria kombinationen (punktestimatkvoter av justerade geometriska medelvärden för $C_{\max}$ av beklometason-17-monopropionat [B17MP] 84,38 %, 90 % KI 70,22; 101,38).

När beklometason/formoterol användes med en andningsbehållare ökade maximal plasmakoncentration av formoterol med cirka 68 % jämfört med den fria kombinationen (punktestimatkvot av justerade geometriska medelvärden för $C_{\max}$ 168,41, 90 % KI 138,2; 205,2). Den kliniska signifikansen av dessa skillnader vid kronisk användning är okänd.

Total systemisk exponering (AUC_{0-t}) av formoterol var ekvivalent med den för den fria kombinationen, oavsett om andningsbehållare användes eller inte. För beklometason-17-monopropionat påvisades ekvivalens endast när andningsbehållare inte användes, medan 90 % KI för AUC_{0-t} var något utanför ekvivalensintervallet när andningsbehållare användes (punktestimatkvoter av justerade geometriska medelvärden 89,63 %, KI 79,93; 100,50).

Användning av beklometason/formoterol utan andningsbehållare hos ungdomar producerade en lägre total systemisk exponering (AUC_{0-t}) av beklometason-17-monopropionat eller ekvivalent för formoterol jämfört med den som observerats hos vuxna. Dessutom var den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) för båda substanserna lägre hos ungdomar än hos vuxna.

En farmakokinetisk singeldosstudie visade att pediatrik experimentell formulering av beklometason/formoterol 50/6 mikrogram per spraydos administrerad med AeroChamber Plus inte var bioekvivalent med en fri kombination av beklometasondipropionat och formoterol administrerat till barn i åldern 5 till 11 år med astma. Resultaten från studien indikerar en lägre AUC_{0-t} och maximal plasmakoncentration av inhalerad kortikosteroidkomponent från beklometason/formoterol 50/6 i jämförelse med den fria kombinationen (punktestimatkvoter av justerade geometriska medelvärden för beklometason-17-monopropionat AUC_{0-t} : 81 %, 90 % KI 69,7; 94,8; $C_{\max}$: 82 %, 90 % KI 70,1; 94,7). Total systemisk exponering (AUC_{0-t}) av formoterol var ekvivalent med den för den fria kombinationen, medan $C_{\max}$ var något lägre för beklometason/formoterol 50/6 i jämförelse med den

fria kombinationen (punktestimatkvoter av justerade geometriska medelvärden 92 %, 90 % KI 78; 108).

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 inhalerad 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 inhalerad 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.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

21 månader.
Hållbarhet före utlämnande: 18 månader
Hållbarhet efter första användning: 3 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Före utlämnande till patient:

Måste förvaras upprätt i kylskåp vid 2–8 °C i max 18 månader.

Efter utlämnande:

Förvara vid högst 25 °C i max 3 månader.

Förpackningen innehåller tryckbehållare. Utsätt inte behållaren för temperatur högre än 50 °C.
Punktera ej behållaren.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Inhalationslösningen är innesluten i en fluorkolpolymerisation (FCP) behandlad aluminium tryckbehållare, förseglad med en doseringsventil. Behållaren är placerad i en vit-inhalator av plast försett med en rosaaktig skyddshylsa. Inhalatorn är försedd med en integrerad dosindikator som räknar exakt varje sprayning och visar antalet kvarvarande sprayningar i intervaller om 20.

Förpackningsstorlek:

1 inhalationsspray med 120 sprayningar vilket motsvarar 9,3 g av inhalationslösning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

För apoteket:

Ange datum för utlämnande till patienten på förpackningen.

Säkerställ att det är minst 3 månader mellan expeditionsdatum och utgångsdatum som är tryckt på förpackningen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MT-nr: 66048

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-07-16

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-08-22