

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Befoair 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.

#### Hjälpämnen med känd effekt

Befoair innehåller en liten mängd etanol (alkohol), 7 mg per inhalation, vilket motsvarar 0,2 mg/kg per dos med två inhalationer.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationsspray, lösning.

Behållaren innehåller en klar lösning.

Behållaren är placerad i en plastinhalator med ett munstycke försett med en skyddshylsa.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Astma

Befoair är indicerad för regelbunden behandling av astma när kombinationsbehandling (inhalationssteroid och långverkande beta<sub>2</sub>-agonist) är lämplig:

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och vid behovsmedicinering med inhaled kortverkande beta<sub>2</sub>-agonist
- eller
- patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande beta<sub>2</sub>-agonist.

##### Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Symtomatisk behandling av patienter med svår KOL (FEV<sub>1</sub> < 50 % av förväntat normal) och tidigare upprepade exacerbationer och som har signifikanta symtom trots regelbunden behandling med långverkande bronkdilaterare.

Befoair är indicerad för vuxna.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### **Astma**

Befoair är inte avsedd för initial astmabehandling. Doseringen av de i Befoair ingående komponenterna är individuell och ska anpassas efter sjukdomens svårighetsgrad. Detta ska beaktas både vid insättande av kombinationspreparat och när dosen justeras. Om enskilda patienter skulle behöva en doskombination utöver vad som finns tillgängligt i kombinationsinhalatorn, bör lämplig dos av beta<sub>2</sub>-agonist och/eller kortikosteroid i separata inhalatorer ordinerars.

Beklometasondipropionat i Befoair 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 Befoair motsvaras av 250 mikrogram beklometasondipropionat i en icke-extrafin formulering). Därför ska den totala dygnsdosen beklometasondipropionat administrerat som Befoair 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 Befoair; dosen av beklometasondipropionat ska vara lägre och anpassas individuellt för patienten.

Det finns två behandlingssätt:

- A. Underhållsbehandling:** Befoair används som underhållsbehandling med en separat kortverkande bronkdilaterare vid behov.
- B. Underhålls- och vidbehovsbehandling:** Befoair används som underhållsbehandling men även som vidbehovsbehandling för symtomlindring.

#### **A. Underhållsbehandling**

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

*Rekommenderad dosering för vuxna (från 18 år):*

1 eller 2 inhalationer 2 gånger dagligen.

Den maximala dygnsdosen är 4 inhalationer.

#### **B. Underhålls- och vidbehovsbehandling**

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

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

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

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

*Rekommenderad dosering för vuxna (från 18 år):*

Rekommenderad underhållsdos är 1 inhalation 2 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. Astman bör utvärderas på nytt och underhållsbehandlingen omvärderas.

#### *Rekommenderad dosering för barn och ungdomar (under 18 år):*

Säkerhet och effekt för beklometasondipropionat och formoterolfumaratdihydrat för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information om barn mellan 5 och 11 år och ungdomar mellan 12 och 17 år finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Patienten ska regelbundet kontrolleras av läkare så att doseringen av Befoair förblir optimal och endast ändras efter rådgivning med läkaren. Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås. När långvarig kontroll av symtomen upprätthålls med lägsta rekommenderade dos, kan nästa steg vara ett försök med enbart inhalationssteroid.

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

## **KOL**

#### *Rekommenderad dosering för vuxna (från 18 år):*

2 inhalationer 2 gånger dagligen.

#### Särskilda patientgrupper

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

#### Administreringssätt

Befoair 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 instruktionerna i denna.

På baksidan av Befoair inhalator finns en dosräknare/-indikator som visar hur många doser som finns kvar i inhalatorn. För inhalator med 120 doser, varje gång patienten pressar ner behållaren sprayas en dos av läkemedlet ut och dosräknaren räknar ner en dos. Patienter ska rådas att inte tappa inhalatorn då detta kan medföra att dosräknaren räknar ner.

#### Testning av inhalatorn

Innan inhalatorn används för första gången eller om den 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 stå på 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 alltid stå eller sitta upprätt vid inhalering.

1. Patienten ska avlägsna skyddshylsan från munstycket och kontrollera att munstycket är rent och fritt från damm och smuts och andra främmande ämnen.
2. Patienten ska andas ut så långsamt och djupt som möjligt.
3. Patienten ska hålla inhalatorn lodrätt med metallbehållaren 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 metallbehållaren 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 inhalatorn med hjälp av skyddshylsan och kontrollera dosräknaren. Patienter ska rådas att skaffa en ny inhalator när dosräknaren eller indikatorn visar att det finns 20 doser kvar. De ska sluta använda inhalatorn när dosräknaren visar att det är 0 doser kvar. 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 händerna. Båda pekfingerarna ska då placeras på toppen av inhalatorn och båda tummarna under inhalatorn.

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

Tryckbehållare. Patienten 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 munstyckets skyddshylsa avlägsnas och munstyckets ut- och insida torkas av 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 sjuksköterska 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 inandning.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Befoair ska användas med försiktighet (vilket kan innebära övervakning) hos patienter med hjärtarytmier, särskilt AV-block III och takyarytmier (accelererad och/eller oregelbunden hjärtrytm), idiopatisk subvalvulär aortastenosis, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, allvarlig hjärtsjukdom, särskilt akut hjärtinfarkt, ischemisk hjärtsjukdom, kongestiv hjärtinsufficiens, ocklusiv kärlsjukdom, särskilt 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 orsaka förlängning av QTc-intervallet.

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

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid beta<sub>2</sub>-agonistterapi. 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 såsom xantinderivat, steroider och diuretika (se avsnitt 4.5). Försiktighet rekommenderas också vid instabil

astma eftersom patienten då kan använda flera bronkdilaterare som anfallsmediciner. 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 Befoair inte administreras inom 12 timmar före anestesi på grund av risken för hjärtarytmier.

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

Det rekommenderas att behandling med Befoair inte avslutas abrupt.

Om patienten upplever att behandlingen inte ger önskad effekt ska patienten kontakta läkare. Ökad användning av bronkdilaterare som anfallsmedicin 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 kortikosteroider bör övervägas, antingen som inhalation eller peroralt, och vid misstanke om infektion, också tilläggsbehandling med antibiotika.

Behandling med Befoair 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 Befoair. Patienter ska uppmanas att fortsätta behandlingen men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med Befoair.

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsande andning och andnöd omedelbart efter dosering. Detta ska omedelbart behandlas med en kortverkande bronkdilaterare för inhalation. Befoair ska sättas ut omedelbart, patienten bedömas och alternativ terapi ges om det är nödvändigt.

Befoair ska inte användas som initial astmabehandling. Patienten ska instrueras att alltid ha sin kortverkande bronkdilaterare tillgänglig för behandling av akuta astmaanfall, antingen Befoair (för astmapatienter som använder Befoair som underhålls- och vidbehovsbehandling) eller en separat kortverkande bronkdilaterare (för patienter som använder Befoair enbart som underhållsbehandling).

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

När astmasymtomen är under kontroll bör man överväga en gradvis nedtrappning av dosen med Befoair. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen av Befoair 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 inhalede kortikosteroider trappas ned till lägsta möjliga dos som effektivt håller astman under kontroll.**

Farmakokinetiska data efter en enstaka dos (se avsnitt 5.2) har visat att användning av beklometasondipropionat / formoterolfumarat kombinationsinhalator 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 aktiva metabolit inte ändras, finns det emellertid ingen ökad risk för systemiska effekter vid användning av en kombinationsinhalator för beklometasondipropionat / formoterolfumarat med nämnda andningsbehållare.

Långtidsbehandling med höga doser inhalede kortikosteroider kan resultera i binjuresuppression och akut binjurekris hos patienten. Barn under 16 år som använder högre doser än rekommenderat av inhalede 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 vid elektiva kirurgiska ingrepp.

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

Hos patienter som överförs från orala till inhalede 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 inhalede 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 inhalede 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 inhalede 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.

Risikfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar nuvarande rökning, hög ålder, lågt kroppsmasseindex (BMI) och allvarlig KOL.

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.

Befoair innehåller en mindre mängd etanol (alkohol), 7 mg per inhalation, motsvarande 0,2 mg/kg per dos med två inhalationer. Vid normal dosering är mängden etanol försumbar och utgör ingen risk för patienten.

#### Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och lokal 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 lokala 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

Betablockare kan försvaga eller upphäva effekten av formoterol. Befoair ska därför inte användas ihop med betablockare (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, monoaminoxidashämmare (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 beta<sub>2</sub>-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 xantinderivat, steroider eller diuretika kan potentiera en möjlig hypokalemisk effekt av beta<sub>2</sub>-agonister (se avsnitt 4.4). Hypokalemi kan öka benägenheten för hjärtarytmi hos patienter som behandlas med digitalisglykosider.

Befoair 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 beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat kombinationsinhalator 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 beta<sub>2</sub>-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.

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

### Amning

Det finns inga kliniskt relevanta data från behandling med beklometasondipropionat / formoterolfumarat kombinationsinhalator 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.

Befoair 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 Befoair 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**

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

## **4.8 Biverkningar**

Eftersom Befoair 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 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  $< 1/1\,000$ ) och mycket sällsynta ( $\leq 1/10\,000$ ), 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      |
| Psykiska störningar                                         | 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 elektrokardiogram (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 | Ökning av c-reaktivt protein, blodplättar, fria fettsyror, insulin i blodet och ketonkroppar i blodet, minskning av kortisolnivån i blodet*, 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 beklometasondipropionat och formoterolfumarat i kombination, 100 mikrogram/6 mikrogram per dos. Andra biverkningar som observerades under behandling med beklometasondipropionat och formoterolfumarat i kombination 100 mikrogram/6 mikrogram 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 kan nämnas: hypokalemi, huvudvärk, tremor, palpitationer, hosta, muskelspasmer och förlängt QTc-intervall.

Biverkningar typiska för beklometasondipropionat är: svampinfektioner i munnen inklusive 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 Befoair.

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 uppträda.

### Pediatrisk population

#### Ungdomar

I en 12-veckors studie på ungdomar med astma skiljde sig säkerhetsprofilen för Befoair 100 mikrogram/6 mikrogram inte från säkerhetsprofilen för beklometasondipropionat i monoterapi.

#### Barn

En experimentell pediatrisk formulering av beklometasondipropionat/ formoterolfumarat 50 mikrogram/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 var för sig.

Samma pediatriska formulering av beklometasondipropionat/ formoterolfumarat 50 mikrogram/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 formoterolfumarat 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## 4.9 Överdoser

Inhalerade doser av beklometasondipropionat/ formoterolfumarat 100 mikrogram/6 mikrogram per dos 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  $\beta_2$ -agonister: illamående, kräkningar, huvudvärk, tremor, somnolens, hjärtklappning, takykardi, ventrikulära arytmier, förlängt QTc-intervall, metabolisk acidos, hypokalemi, hyperglykemi.

Vid överdosering av formoterol rekommenderas stödjande och symtomatisk 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 binjureserven 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: R03AK08

#### Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Befoair innehåller beklometasondipropionat och formoterol. Dessa två aktiva substanser har olika verkningsmekanism. I likhet med andra kombinationer av inhalationskortikosteroider och  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -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.

## **Astma**

### Klinisk effekt av Befoair 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 beklometasondipropionat/ formoterolfumarat 100 mikrogram/6 mikrogram kombinationsinhalator minst likvärdig jämfört med den fria kombinationen av beklometasondipropionat och formoterol samt bättre än behandling med enbart beklometasondipropionat.

### Klinisk effekt av Befoair underhålls- och vidbehovsbehandling

1701 patienter med astma deltog i en 48-veckors studie med parallella grupper. I studien jämfördes effekten av beklometasondipropionat/ formoterolfumarat kombinationsinhalator som underhållsbehandling (1 inhalation två gånger dagligen) och vidbehovsbehandling (totalt upp till 8 inhalationer per dag) med beklometasondipropionat/ formoterolfumarat kombinationsinhalator underhållsbehandling (1 inhalation två gånger dagligen) plus salbutamol vidbehovsbehandling hos vuxna patienter med okontrollerad moderat till svår astma. Beklometasondipropionat/ formoterolfumarat kombinationsinhalator som underhålls- och vidbehovsbehandling gav en signifikant längre tid till första svåra exacerbationen (\*) jämfört med kombinationen beklometasondipropionat/ formoterolfumarat kombinationsinhalator som underhållsbehandling plus salbutamol vidbehovsbehandling ( $p < 0,001$  för både ITT och PP populationen). Antalet svåra exacerbationer (patient/år) var signifikant lägre i gruppen som fick underhålls-och vidbehovsbehandling (0,1476) jämfört med salbutamol gruppen (0,2239) (statistiskt signifikant minskning:  $p < 0,001$ ). Patienter i gruppen som fick kombinationen beklometasondipropionat/ formoterolfumarat kombinationsinhalator som 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\*: exacerbationen ansågs vara svår när astman blev så mycket värre att patienten behövde sjukhusinläggning eller besök på akuten, eller systemisk steroidbehandling i mer än 3 dagar.

I en annan klinisk studie gav en engångsdos av beklometasondipropionat/ formoterolfumarat 100 mikrogram/6 mikrogram kombinationsinhalator en snabb bronkodilaterande 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**

### Ungdomar

I en 12-veckors studie på ungdomar med astma var beklometasondipropionat/ formoterolfumarat 100 mikrogram/6 mikrogram kombinationsinhalator 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.

### Barn

Den bronkdilaterande effekten av en engångsdos av beklometasondipropionat/ formoterolfumarat kombinationsinhalator i en experimentell pediatrik formulering med beklometasondipropionat och formoterolfumarat 50 mikrogram/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 beklometasondipropionat/ formoterolfumarat kombinationsinhalator 50 mikrogram/6 mikrogram jämfört med den fria kombinationen med avseende på genomsnittligt FEV<sub>1</sub> utvärderat 12 timmar efter morgondosen då den lägre konfidsensgränsen för 95 % KI för justerad

genomsnittlig skillnad var -0,047 l större än den förplanerade gränsen för icke-underlägsenhet på -0,1 l.

Pediatrisk formulering av beklometasondipropionat och formoterolfumarat 50 mikrogram/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 beklometasondipropionat i monoterapi och uppvisade inte icke-underlägsenhet jämfört med den fria kombinationen av beklometasondipropionat och formoterolfumarat med avseende på parametrar för lungfunktion (primärvariabel: förändring i FEV<sub>1</sub> på morgonen före dos).

## KOL

Effekten på lungfunktion och förekomsten av exacerbationer (definierad som orala steroidkurer och/eller antibiotikakurer och/eller sjukhusinläggning) hos patienter med svår KOL (30 % <FEV<sub>1</sub> % < 50 %) utvärderades i två studier som varade 48 veckor.

Den ena pivotala studien visade en signifikant förbättring av lungfunktionen (primär ändpunkt var förändring i FEV<sub>1</sub> före dos) jämfört med formoterol efter 12 veckors behandling (justerad genomsnittlig skillnad mellan beklometasondipropionat/ formoterolfumarat kombinationsinhalator 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 beklometasondipropionat/ formoterolfumarat kombinationsinhalator 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 KOL. Dessutom förlängde beklometasondipropionat/ formoterolfumarat kombinationsinhalator tiden till den första exacerbationen på ett statistiskt signifikant sätt jämfört med formoterol. Överlägsenheten av beklometasondipropionat/ formoterolfumarat kombinationsinhalator jämfört med formoterol bekräftades även vad gäller exacerbationsfrekvensen hos undergrupper av patienter som fick (cirka 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 överlägsenheten av beklometasondipropionat/ formoterolfumarat kombinationsinhalator jämfört med formoterolbehandling vad gäller förändring i FEV<sub>1</sub> före dos i slutet av behandlingen (48 veckor) och visade icke-underlägsenhet av beklometasondipropionat/ formoterolfumarat kombinationsinhalator 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 (beklometasondipropionat / formoterolfumarat inhalationslösning) har jämförts med substanserna var för sig.

I en farmakokinetisk studie på friska försökspersoner behandlade med en enstaka dos av beklometasondipropionat/ formoterolfumarat fast kombination (4 doser à 100 mikrogram /6 mikrogram) eller en enstaka dos av beklometasondipropionat freon (4 doser à 250 mikrogram) och formoterol HFA (4 doser 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 timmar) 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 extemporekombinationen och den systemiska exponeringen var något högre efter administrering av beklometasondipropionat/ formoterolfumarat än med extemporekombinationen.

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 (aktiv metabolit till beklometasondipropionat) 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 (jämfört med den aktiva metaboliten beklometason-17-monopropionat) var högre hos KOL-patienter jämfört med plasmanivåerna hos astmapatienter och friska försökspersoner.

## **Pediatrisk population**

### Ungdomar

En farmakokinetisk singeldosstudie visade att beklometasondipropionat/ formoterolfumarat kombinationsinhalator (4 spraydoser på 100 mikrogram/6 mikrogram) inte var bioekvivalent med den fria kombinationen av extrafin formulering av beklometasondipropionat och formoterol vid administrering till ungdomar mellan 12 till 17 år med astma. 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 beklometasondipropionat/ formoterolfumarat kombinationsinhalator 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 beklometasondipropionat/ formoterolfumarat kombinationsinhalator användes med en andningsbehållare ökade maximal plasmakoncentration av formoterol med cirka 68 % jämfört med den fria kombinationen (punktestimatkvoter 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 beklometasondipropionat/ formoterolfumarat kombinationsinhalator 100 mikrogram/6 mikrogram utan andningsbehållare hos ungdomar producerade en lägre total systemisk exponering ( $AUC_{0-t}$ ) av beklometason-17-monopropionat eller ekvivalent för formoterol jämfört med den totala systemiska exponeringen som observerats hos vuxna. Dessutom var den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen ( $C_{\max}$ ) för båda substanserna lägre hos ungdomar än hos vuxna.

### Barn

En farmakokinetisk singeldosstudie visade att pediatrisk experimentell formulering av beklometasondipropionat/ formoterolfumarat 50 mikrogram/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 beklometasondipropionat/ formoterolfumarat kombinationsinhalator 50 mikrogram/6 mikrogram i jämförelse med den fria kombinationen (punkttestimatkvoter 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 beklometasondipropionat/ formoterolfumarat kombinationsinhalator 50 mikrogram/6 mikrogram i jämförelse med den fria kombinationen (punkttestimatkvoter 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 som 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 genom gastrointestinal absorption av den svalda dosen. Biotillgängligheten av svalt beklometasondipropionat är emellertid försumbar, presystemisk 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 beklometasondipropionat och dess aktiva metabolit av hög plasmaclearance (150 respektive 120 liter/timme) och med en liten distributionsvolym vid steady state för beklometasondipropionat (20 liter) och högre vävnadsdistribution för den aktiva metaboliten (424 liter).

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 timme respektive 2,7 timmar 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. Andelen inhalerad dos som sväljs efter administrering med inhalationsspray kan variera mellan 60 % och 90 %. Minst 65 % av den svalda andelen absorberas från magtarmkanalen. Maximal plasmakoncentration av oförändrad substans inträffar inom 0,5-1 timme efter oral administrering. Plasmaproteinbindning 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 av fenol-hydroxyl-gruppen. Glukuronidsyrakonjugatet 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 totalformoterol. 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 cirka 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, givet i kombination eller var för sig, bestod huvudsakligen av 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 i 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 honrättor och embryofetal toxicitet. Det är känt att höga doser kortikosteroider till dräktiga djur kan ge upphov till missbildningar av olika slag såsom gomspaltor och intrauterin tillväxthämning och det är sannolikt att effekter som visats med kombinationen av beklometasondipropionat/formoterol orsakades av beklometasondipropionat. Dessa effekter noterades endast vid hög systemisk exponering 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 beta<sub>2</sub>-sympatomimetika. Dessa effekter noterades när formoterols plasmanivåer hos moderdjuret var lägre än de som förväntas hos patienter behandlade med beklometasondipropionat/ formoterolfumarat kombinationsinhalator.

Gentoxicitetsstudier utförda med kombinationen av beklometasondipropionat/formoterol 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**

Norfluran (HFA-134a)

Vattenfri etanol

Saltsyra, koncentrerad (för pH-justering)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

21 månader

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Före utlämnande till patient:

Förvaras i kylskåp (2-8°C) i högst 18 månader.

För patienter:

Förvaras vid högst 25°C i högst 3 månader.

Behållaren innehåller en komprimerad vätska. Denna får ej utsättas för temperaturer högre än 50°C.

Behållaren får ej punkteras.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Inhalationslösningen är innesluten i en tryckbehållare av aluminium, förseglad med en doseringsventil och placerad i en polypropeninhalator med ett munstycke försett med en skyddshylsa av polypropen. Plastinhalatorn har en integrerad dosräknare för 120 doser.

Varje förpackning innehåller 1 inhalator som ger 120 doser.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

*För apotek:*

Ange datum för utlämnande till patienten på förpackningen.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

63269

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2023-07-14

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2023-07-14