

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fortibec 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 med känd effekt

Fortibec innehåller en mindre mängd etanol (alkohol), 7 mg per inhalation, vilket motsvarar 0,20 mg/kg per dos med två inhalationer.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsspray, lösning.

Färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma

Fortibec är indicerad för regelbunden behandling av astma, när kombinationsbehandling (inhalationssteroid och långverkande beta₂-agonist) är lämplig för:

- 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 administreringsätt

Dosering

Astma

Fortibec är inte avsedd för initial astmabehandling. Doseringen av de i Fortibec 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 beta₂-agonist och/eller kortikosteroid i separata inhalatorer ordinerars.

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

Det finns två behandlingssätt med Fortibec:

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

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 Fortibec och som tillägg tas Fortibec vid behov för symtomlindring. Patienter bör instrueras att alltid ha sin Fortibec tillgänglig för symtomlindring.

Fortibec 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 Fortibec bör följas noggrant med avseende på dosrelaterade biverkningar.

Rekommenderad dosering för vuxna (från 18 år)

Rekommenderad underhållsdos är 1 inhalation två gånger dagligen (morgon och kväll).

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 beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat för 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 Fortibec förblir optimal och endast ändras enligt läkares föreskrift. Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv

symtomkontroll uppnås. När symtomkontroll bibehålls med lägsta rekommenderade dos, kan nästa steg vara ett försök med enbart inhalationssteroid.

Patienten ska instrueras att använda Fortibec 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 beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Fortibec är avsedd för inhalation.

För korrekt användning av läkemedlet ska patienten instrueras av läkare eller annan sjukvårdspersonal om hur inhalatorn ska användas. Korrekt användning av inhalationssprayen är nödvändig för en framgångsrik behandling.

Patienten ska uppmanas att läsa bipacksedeln noggrant och följa bruksanvisningen i denna.

På baksidan av Fortibec-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 läkemedel ut och dosräknaren räknar ner en dos. För inhalator med 180 doser: Varje gång patienten pressar ner behållaren roterar dosräknaren lite grann. Antalet kvarvarande doser visas i intervaller om 20. 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 eller 180.

Användning av inhalatorn

Om inhalatorn har utsatts för kraftig kyla bör patienten värma den med händerna i några minuter innan den används. De bör aldrig värma den på konstgjord väg.

När det är möjligt ska patienten stå eller sitta i upprätt ställning när de andas in från inhalatorn.

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 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 toppen av inhalatorn 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 dosräknaren eller indikatorn visar att det finns 20 doser kvar. De ska sluta använda inhalatorn och börja att använda den nya 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 händer. Båda pekfingrarna ska då placeras på toppen av inhalatorn och båda tummarna under inhalatorn.

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

Behållaren innehåller en trycksatt vätska. Patienter ska rådas att inte utsätta behållaren för temperaturer högre än 50 °C och att inte sticka hål på 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. Patienter 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 inandning.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Fortibec 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 Fortibec 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 Fortibec inte administreras inom 12 timmar före anestesi på grund av risken för hjärtarytmier.

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

Det rekommenderas att behandling med Fortibec inte avslutas abrupt.

Om patienten upplever att behandlingen inte ger önskad effekt ska patienten kontakta läkare. Ökad vidbehovs-användning av bronkdilatorer 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, och vid misstanke om infektion, också tilläggsbehandling med antibiotika.

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

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

Fortibec ska inte användas som initial astmabehandling.

Patienten ska instrueras att alltid ha sin snabbverkande bronkdilatorer tillgänglig för behandling av akuta astmaanfall, antingen Fortibec (för astmapatienter som använder Fortibec som underhålls- och vidbehovsbehandling) eller en separat snabbverkande bronkdilatorer (för patienter som använder Fortibec enbart som underhållsbehandling).

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

När symtomen är under kontroll bör man överväga en gradvis nedtrappning av dosen av Fortibec. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen av Fortibec 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 astman under kontroll.

Farmakokinetiska data efter en enstaka dos (se avsnitt 5.2) har visat att användning av beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat-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 Fortibec 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, buksmärtor, 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 iaktas vid överföring av patienter till behandling med Fortibec, 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 binjurereserv 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.

Fortibec innehåller en mindre mängd etanol (alkohol), 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.

Synrubbing

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Beklometasondipropionat genomgår en mycket snabb metabolism via esterasenzym.

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

Farmakodynamiska interaktioner

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

Tvärtemot 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.

Fortibec 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 för människa. Höga doser beklometasondipropionat i kombination med formoterol har vid djurstudier i rätta kopplats till minskad fertilitet och embryotoxicitet hos honor. (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 och formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray hos gravida kvinnor. Djurstudier med beklometasondipropionat och formoterol i kombination har visat reproduktionstoxikologiska effekter efter hög systemisk exponering (se avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter). 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. Fortibec ska endast användas under graviditet om den förväntade nyttan överväger tänkbara risker.

Amning

Det finns inga kliniskt relevanta data från behandling med Fortibec hos ammande kvinnor. Även om djurdata saknas är det rimligt att förmoda att beklometasondipropionat, liksom andra kortikosteroider, passerar över i bröstmjölks.

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fortibec har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Eftersom Fortibec 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.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar relaterade till beklometasondipropionat och formoterol, administrerade som en fast kombination (Fortibec) och som separata substanser, redovisas nedan enligt organklass. Frekvenserna definieras enligt: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/10\ 000$) 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	FREKVENS	BIVERKNING
Infektioner och infestationer	Vanliga	Faryngit, oral candidainfektion, pneumoni* (hos KOL-patienter)
	Mindre vanliga	Influensa, svampinfektioner i munnen, candidainfektioner i svalg och munhåla, candidainfektioner i matstrupe, vulvovaginal candidainfektion, gastroenterit, sinuit, rinit
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Granulocytopeni
	Mycket sällsynta	Trombocytopeni
Immunsystemet	Mindre vanliga	Allergisk dermatit
	Mycket sällsynta	Överkänslighetsreaktioner inklusive erytem samt ödem i läppar, ansikte, ögon och svalg
Endokrina systemet	Mycket sällsynta	Binjuresuppression
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Hypokalemi, hyperglykemi
Psykiatriska tillstånd	Mindre vanliga	Rastlöshet
	Ingen känd frekvens	Psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression, aggression, beteendestörningar (särskilt hos barn).
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Tremor, yrsel
Ögon	Mycket sällsynta	Glaukom, katarakt
	Ingen känd frekvens	Dimsyn (se även avsnitt 4.4)

ORGANKLASS	FREKVENNS	BIVERKNING
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Otosalpingit
Hjärtat	Mindre vanliga	Palpitationer, förlängt EKG- QTc-intervall, förändringar i EKG, takykardi, takyarytmi, förmaksflimmer*
	Sällsynta	Ventrikulära extrasystolier, angina pectoris
Blodkärl	Mindre vanliga	Hyperemi, rodnande
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Dysfoni
	Mindre vanliga	Hosta, produktiv hosta, halsirritation, astmakris
	Sällsynta	Paradoxal bronkospasm
	Mycket sällsynta	Dyspné, astmaexacerbationer
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Diarré, muntorrhet, dyspepsi, dysfagi, brännande känsla på läpparna, illamående, dysgeusi
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Pruritus, utslag, hyperhidros, urtikaria
	Sällsynta	Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelspasmer, myalgi
	Mycket sällsynta	Tillväxthämning hos barn och ungdomar
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Nefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket sällsynta	Perifert ödem
Undersökningar och provtagningar	Mindre vanliga	Ökning av c-reaktivt protein, blodplättar, fria fettsyror, insulin i blodet och ketonkroppar i blodet, minskning av kortisolnivån i blodet*
	Sällsynta	Blodtrycksökning, blodtryckssänkning

ORGANKLASS	FREKVENNS	BIVERKNING
	Mycket sällsynta	Minskad bentäthet

* 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 formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray. Andra biverkningar som observerades under behandling med beklometasondipropionat och formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray 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 Fortibec.

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

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

En experimentell pediatrik formulering med 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 beklometasondipropionat och formoterolfumarat inhalationsspray 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, hjärtklappning, takykardi, ventrikulära arytmier, förlängt QTc-intervall, metabolisk acidosis, 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 farmakodynamisk effekt

Fortibec innehåller beklometasondipropionat och formoterol. Dessa två aktiva substanser har olika verkningsmekanism. I likhet med andra kombinationer av inhalationskortikosteroider och β_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 β_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 Fortibec 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/formoterol 100/6 HFA minst likvärdig jämfört med den fria kombinationen av beklometasondipropionat och formoterol, och bättre än behandling med enbart beklometasondipropionat.

Klinisk effekt av Fortibec underhålls- och vidbehovsbehandling

1701 patienter med astma deltog i en 48-veckors studie med parallella grupper. I studien jämfördes effekten av beklometasondipropionat och formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray som underhållsbehandling (1 inhalation två gånger dagligen) och vidbehovsbehandling (totalt upp till 8 sprayningar per dag) med beklometasondipropionat och formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray underhållsbehandling (1 inhalation två gånger dagligen) plus salbutamol vidbehovsbehandling hos vuxna patienter med okontrollerad moderat till svår astma. Resultaten visade att användning av produkten som underhålls- och vidbehovsbehandling gav en signifikant längre tid till första svåra exacerbationen (*) jämfört med användning av produkten 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 underhålls- och vidbehovsbehandling med beklometasondipropionat och formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray 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 och formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray 100/6 mikrogram 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 bronkkonstriktion.

Pediatrik population

I en 12-veckors studie på ungdomar med astma var beklometasondipropionat/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 beklometasondipropionat och formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray i en experimentell pediatrik formulering med beklometasondipropionat och formoterolfumarat 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 beklometasondipropionat och formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray 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 beklometasondipropionat och formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray 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 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 FEV₁ 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 % < FEV₁ % < 50 %) utvärderades i två studier som varade 48 veckor.

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 beklometasondipropionat och formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray 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 och formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray 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 beklometasondipropionat och formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray tiden till den första exacerbationen på ett statistiskt signifikant sätt jämfört med formoterol. Överlägsenheten av beklometasondipropionat och formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray 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 och formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray jämfört med formoterolbehandling vad gäller förändring i FEV₁ före dos i slutet av behandlingen (48 veckor) och visade icke-underlägsenhet av beklometasondipropionat och formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray 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/formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray har jämförts med substanserna var för sig.

I en farmakokinetisk studie på friska försökspersoner behandlade med en enstaka dos av beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat fast kombination (4 doser à 100/6 mikrogram) eller en enstaka dos av beklometasondipropionat freon (4 doser à 250 mikrogram) och formoterol HFA (4 doser 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 freon. Däremot var absorptionshastigheten högre (0,5 kontra 2 h) med den fasta kombinationen jämfört med den icke extrafina formuleringen av beklometasondipropionat freon enbart. För formoterol var maximal plasmakoncentration likartad mellan den fasta kombinationen och extempore-kombinationen, och den systemiska exponeringen var något högre efter administrering av fasta kombinationen 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 (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 var högre hos KOL-patienter jämfört med astmapatienter och friska försökspersoner.

Pediatrik population

En farmakokinetisk singeldosstudie visade att beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat-inhalator (4 spraydosor på 100/6 mikrogram) inte var bioekvivalent med den fria kombinationen av extrafin formulering av beklometasondipropionat och formoterol vid administrering till ungdomar

mellan 12 och 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 och formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray jämfört med den fria kombinationen (punkttestimatkvoter av justerade geometriska medelvärden för $C_{\max}$ av beklometason-17-monopropionat [B17MP] 84,38 %, 90 % KI 70,22; 101,38).

När beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat-inhalator användes med en andningsbehållare ökade maximal plasmakoncentration av formoterol med cirka 68 % jämfört med den fria kombinationen (punkttestimatkvot 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 (punkttestimatkvoter av justerade geometriska medelvärden 89,63 %, KI 79,93; 100,50).

Användning av beklometasondipropionat/formoterolfumarat-inhalator 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 beklometasondipropionat/formoterolfumarat 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 beklometasondipropionat/formoterolfumarat 50/6 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 pediatrik experimentell formulering av beklometasondipropionat/formoterolfumarat 50/6 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 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, för systemisk 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 inhaled dos som sväljs efter administrering med inhalationsspray kan variera mellan 60 % och 90 %. Minst 65 % av den svalda fraktionen absorberas från magtarmkanalen. Maximal plasmakoncentration av oförändrad substans inträffar inom 0,5–1 timme efter oral administrering. Plasmaproteinbindningen av formoterol är 61–64 % med 34 % bundet till albumin. Bindningsmättnad uppnåddes inte i det koncentrationsintervall som nåddes med terapeutiska doser. Halveringstiden för eliminering efter oral administrering är 2–3 timmar. Absorption av formoterol är linjär efter inhalation av 12–96 µg 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 µg. 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 µg, 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 µg) 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 honrattor 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 beklometasondipropionat och formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray.

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

Norfluran (HFA-134a)
Vattenfri etanol
Saltsyra (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 °C-8 °C) i högst 18 månader.

Efter utlämnande:

Förvaras vid högst 25 °C i högst 3 månader.

Behållaren innehåller en komprimerad vätska. Utsätt inte behållaren för temperatur högre än 50 °C. Punktera ej behållaren.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Inhalationslösningen är innesluten i en 19 ml aluminiumbeklädd tryckbehållare, förseglad med en doseringsventil och placerad i en vit polypropeninhalator med integrerad dosräknare (förpackning med 120 doser) eller dosindikator (förpackning med 180 doser) samt ett munstycke försett med en skyddshylsa av ljusblå polypropen.

Varje förpackning innehåller:

- 1 inhalator med 120 spraydoser eller
- 2 inhalatorer med 120 spraydoser var eller
- 3 inhalatorer med 120 spraydoser var eller
- 1 inhalator med 180 spraydoser

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

66269

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-06-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-30