

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fortibec 200 mikrogram/6 mikrogram per dos inhalationsspray, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje uppmätt dos (den dos som lämnar ventilen) innehåller:
200 mikrogram beklometasondipropionat och 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat. Detta motsvarar en avgiven dos (den dos som lämnar inhalatorn) om 177,7 mikrogram beklometasondipropionat och 5,1 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Hjälpämne med känd effekt

Fortibec innehåller en mindre mängd etanol (alkohol), 9 mg per inhalation, vilket motsvarar 0,25 mg/kg per dos med två inhalationer.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsspray, lösning.
Färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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.

Fortibec är indicerad för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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 ordinerar.

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.

Rekommenderad dosering för vuxna (från 18 år)

2 inhalationer 2 gånger dagligen.

Den maximala dygnsdosen är 4 inhalationer.

Fortibec 200/6 ska enbart användas som underhållsbehandling. En lägre styrka (Fortibec 100/6) finns tillgänglig för underhålls- och vid behovsbehandling.

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

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

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

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

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).

Rekommenderad dosering för barn och ungdomar under 18 år:

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

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 instruktionerna i denna.

På baksidan av Fortibec-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 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 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 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 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 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 med vatten eller borsta tänderna efter inhalation (se avsnitt 4.4).

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

Rengöring

Patienten ska uppmanas att läsa rengöringsinstruktionerna i bipacksedeln noggrant. För regelbunden rengöring av inhalatorn ska 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

Fortibec ska användas med försiktighet (vilket kan innebära övervakning) hos patienter med hjärtarytmier, särskilt AV-block III och takyarytmier, idiopatisk subvalvulär aortstenos, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, ischemisk hjärtsjukdom, svår hjärtinsufficiens, svår 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 Fortibec används av patienter med tyreotoxikos, diabetes mellitus, feokromocytom och obehandlad hypokalemi.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid β_2 -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 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 användning av snabbverkande bronkdilaterare indikerar en försämring av den underliggande sjukdomen och en utvärdering av astmabehandlingen är befogad. Plötsligt och progressivt försämrad kontroll av astma 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 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 bronkdilaterare 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 bronkdilaterare tillgänglig för behandling av akuta astmaanfall.

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

När astmasymtomen 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 (en lägre styrka Fortibec 100/6 finns tillgänglig, se även avsnitt 4.2).

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

Det är därför viktigt att patienten följs upp regelbundet och att dosen av inhalerade kortikosteroider trappas ned till lägsta möjliga dos som håller 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 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 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 binjureserv under avsevärd tid.

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

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

Fortibec innehåller en mindre mängd etanol (alkohol), 9 mg per inhalation, motsvarande 0,25 mg/kg per dos med två inhalationer. Vid normal dosering är mängden etanol försumbar och utgör ingen risk för patienten.

Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och lokal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symptom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös koriorretinopati (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

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

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

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

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

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

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

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

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 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 och formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray hos gravida kvinnor. Djuurstudier 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 mjölk hos digivande djur.

Fortibec 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 Fortibec 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

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
	Mindre vanliga	Influensa, svampinfektioner i munnen, candidainfektioner i svalg och munhåla, candidainfektioner i matstrupe, vulvovaginal candidainfektion, gastroenterit, sinuit, rinit, pneumoni*
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

ORGANKLASS	FREKVENNS	BIVERKNING
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)
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, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dysfoni
	Mindre vanliga	Hosta, produktiv hosta, halsirritation, astmakris, erytem i svalget
	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

ORGANKLASS	FREKVENNS	BIVERKNING
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*
	Mindre vanliga	Blodtrycksökning
	Sällsynta	Blodtryckssänkning
	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 med beklometasondipropionat och formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray 100/6. Andra biverkningar som observerades under behandling med beklometasondipropionat och formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray 100/6 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 inhalede kortikosteroider (t.ex. beklometasondipropionat) kan framför allt 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.

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:

4.9 Överdoser

Inhalerade doser av beklometasondipropionat och formoterolfumarat inhalationsspray 100/6 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 symptomatisk behandling. Allvarliga fall ska läggas in på sjukhus. Användning av hjärtselektiva betablockare kan övervägas men endast med yttersta försiktighet eftersom användning av betablockare kan utlösa bronkospasm. Serumkalium ska övervakas.

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika, inhalationer, ATC-kod: R03AK08

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

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.

Klinisk effekt och säkerhet av Fortibec

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.

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den systemiska exponeringen av de aktiva substanserna beklometasondipropionat och formoterol i fast kombination 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 arean under kurvan (AUC) för huvudmetaboliten (beklometason-17-monopropionat) av beklometasondipropionat och dess maximala plasmakoncentration 35 % respektive 19 % lägre med den fasta kombinationen än med den icke extrafina formuleringen av beklometasondipropionat freon. Däremot var absorptionshastigheten högre (0,5 kontra 2 h) med den fasta kombinationen jämfört med den icke extrafina formuleringen av beklometasondipropionat freon enbart.

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

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

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

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

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

Beklometasondipropionat

Beklometasondipropionat är en pro-drug med svag glukokortikoidreceptorbindande affinitet som hydrolyseras via esterasenzym till en aktiv metabolit, beklometason-17-monopropionat, vilken har en kraftigare topikal antiinflammatorisk aktivitet jämfört med beklometasondipropionat 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 svelta 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 l/h) och 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. Andelen inhaled 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 µg 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 µg. 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 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, 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 gomsplator 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 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 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 (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

21 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förpackning med en inhalator à 120 eller 180 doser

Före utlämnande till patient:

Måste förvaras i upprätt läge i kylskåp (2–8 °C) i högst 18 månader.

Efter utlämnande:

Förvaras vid högst 25 °C i högst 3 månader.

Förpackning med två eller tre inhalatorer à 120 doser

Före utlämning till patient:

Måste förvaras i upprätt läge i kylskåp (2–8 °C) i högst 18 månader.

Efter utlämnande:

Patienten ska informeras om att alla behållare måste förvaras i upprätt läge i kylskåp (2–8 °C) fram till användning.

När en behållare har tagits ut ur kylskåpet och öppnats för behandling ska den 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 polypropeninalator med integrerad dosräknare (förpackning med 120 doser) eller dosindikator (förpackning med 180 doser) samt ett munstycke försett med en skyddshylsa av mörkblå 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

66270

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-06-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-21