

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Oparta 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:

Detta läkemedel innehåller 7 mg alkohol (etanol, vattenfri) per dos (den dos som lämnar ventilen).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationsspray, lösning.

Behållaren innehåller en färglös till gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oparta är indicerat för vuxna.

Astma

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

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

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

ASTMA

Oparta är inte avsedd för initial astmabehandling. Doseringen av de i Oparta 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 Oparta 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 Oparta motsvaras av 250 mikrogram beklometasondipropionat i en icke extrafin formulering). Därför ska den totala dygnsdosen beklometasondipropionat administrerat som Oparta 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 Oparta; dosen av beklometasondipropionat ska vara lägre och anpassas individuellt för patienten.

Det finns två behandlingssätt:

A. Underhållsbehandling: Oparta används som underhållsbehandling med en separat snabbverkande bronkdilaterare vid behov.

B. Underhålls- och vidbehovsbehandling: Oparta används som regelbunden underhållsbehandling och som vidbehovsbehandling för symtomlindring av astma.

A. Underhållsbehandling

Patienter bör instrueras att alltid ha en separat kortverkande 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 Oparta och som tillägg tas Oparta vid behov för symtomlindring av astma. Patienter bör instrueras att alltid ha sin Oparta tillgänglig för symtomlindring.

Oparta 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 Oparta 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 Oparta för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Tillgänglig information om Oparta 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.

Patienter ska regelbundet kontrolleras av läkare så att doseringen av Oparta förblir optimal och endast ändras enligt läkares föreskrift. 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.

Patienter ska instrueras att använda Oparta dagligen, även vid symptomfrihet.

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 Oparta hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

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.

Oparta inhalatorn är försedd med en dosräknare på förpackningarna med 120 doser och en dosindikator på förpackningarna med 180 doser, båda på baksidan av inhalatorn, som visar hur många doser som finns kvar. 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 och 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.

Patienten bör alltid stå eller sitta upprätt vid inhalering.

Användning av inhalatorn

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

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 trycka ned 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 rådask att skaffa en ny inhalator när dosräknaren eller indikatorn visar att det finns 20 doser kvar. De ska sluta använda inhalatorn när dosräknaren visar att det är 0 doser kvar, eftersom eventuella kvarvarande sprayningar i behållaren kan vara för små för att ge en fullständig dos, och bör börja använda den nya inhalatorn.

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

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

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

Behållaren innehåller en trycksatt vätska. Patienter bör rådask att inte utsätta den för temperaturer högre än 50°C och ej 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

Operta 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 aortastenos, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, allvarlig hjärtsjukdom, särskilt akut myokardinfarkt, ischemisk hjärtsjukdom, kronisk hjärtinsufficiens, ocklusiv kärlsjukdom, speciellt arterioskleros, arteriell hypertension och aneurysm.

Försiktighet ska även iakttagas 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 Oparta 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 Oparta inte administreras inom 12 timmar före anestesi på grund av risken för hjärtarytmier.

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

Det rekommenderas att behandling med Oparta inte avslutas abrupt.

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

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

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. Oparta ska sättas ut omedelbart, patienten bedömas och alternativ terapi ges om det är nödvändigt.

Oparta ska inte användas som initial astmabehandling.

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

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

När astmasymtomen är under kontroll bör man överväga en gradvis nedtrappning av dosen med Oparta. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen av Oparta ska användas (se avsnitt 4.2).

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

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

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

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

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

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

Pneumoni hos patienter med KOL

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

Oparta innehåller 7 mg alkohol (etanol) i varje spraydos, motsvarande 0,20 mg/kg per dos med två spraydoser. Mängden i två spraydoser av detta läkemedel motsvarar mindre än 1 ml öl eller vin.

Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

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.

Synrubbning

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Beklometasondipropionat genomgår en mycket snabb metabolism via esterasenzymer.

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 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 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.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

Graviditet

Det finns inga kliniskt relevanta data från behandling med Oparta hos gravida kvinnor. Data från 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.

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

Amning

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

Även om djurdata saknas är det rimligt att förmoda att beklometasondipropionat, liksom andra kortikosteroider, utsöndras i bröstmjölk.

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

Oparta 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 Oparta efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Eftersom Oparta innehåller beklometasondipropionat och formoterolfumaratdihydrat förväntas samma biverkningsmönster som finns rapporterat för respektive substans. Samtidig administrering av de två substanserna har inte bidragit till ökad förekomst av biverkningar. Biverkningar relaterade till beklometasondipropionat och formoterol, administrerade som en fast kombination (Oparta) 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	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Faryngit, oral candidainfektion, pneumoni*	Vanliga
	Influensa, svampinfektioner i munnen, candidainfektioner i svalg och munhåla, candidainfektioner i matstrupe, vulvovaginal candidainfektion, gastroenterit, sinuit, rinit	Mindre vanliga

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

* I en pivotal klinisk prövning på KOL-patienter rapporterades ett icke-allvarligt fall av behandlingsrelaterad pneumoni hos en patient som fått behandling med beklometasondipropionat/formoterol 100/6. Andra biverkningar som observerades under behandling med beklometasondipropionat/formoterol 100/6 i kliniska prövningar på KOL-patienter: minskning av kortisolnivå i blodet och förmaksflimmer.

Som med annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm uppträda (se avsnitt 4.4 'Varningar och försiktighet').

Bland observerade biverkningar typiska för formoterol 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 Oparta.

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 läkemedel som innehåller beklometasondipropionat och formoterol inte från säkerhetsprofilen för beklometasondipropionat i monoterapi.

En experimentell pediatrisk 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 pediatriska formulering av beklometasondipropionat och 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 via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inhaleda doser av beklometasondipropionat och formoterol 100/6 mikrogram per dos upp till tolv på varandra följande spraydosor (totalt 1 200 mikrogram beklometasondipropionat och 72 mikrogram formoterol) har studerats hos astmatiska patienter. Behandlingen orsakade inte några onormala effekter på vitala tecken och varken allvarliga eller svåra biverkningar observerades.

Överdosis av formoterol kan leda till effekter typiska för β_2 -agonister: illamående, kräkningar, huvudvärk, tremor, somnolens, hjärklappning, 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 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

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

Beklometasondipropionat

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

Formoterol

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

ASTMA

Klinisk effekt av beklometasondipropionat/formoterol underhållsbehandling

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

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

Klinisk effekt av beklometasondipropionat/formoterol underhålls- och vidbehovsbehandling

1701 patienter med astma deltog i en 48-veckors studie med parallella grupper. I studien jämfördes effekten av beklometasondipropionat/formoterol underhållsbehandling (1 inhalation två gånger dagligen) och vidbehovsbehandling (totalt upp till 8 sprayningar per dag) med beklometasondipropionat/formoterol underhållsbehandling (1 inhalation två gånger dagligen) plus

salbutamol vid behovsbehandling hos vuxna patienter med okontrollerad moderat till svår astma. beklometasondipropionat/formoterol underhålls- och vid behovsbehandling gav en signifikant längre tid till första svåra exacerbationen (*) jämfört med fast kombination underhållsbehandling plus salbutamol vid behovsbehandling ($p < 0,001$ för både ITT och PP populationen). Antalet svåra exacerbationer (patient/år) var signifikant lägre i gruppen som fick underhålls- och vid behovsbehandling (0,1476) jämfört med salbutamol gruppen (0,2239) (statistiskt signifikant minskning: $p < 0,001$). Patienter i gruppen som fick beklometasondipropionat/formoterol underhålls och vid behovsbehandling uppnådde en kliniskt signifikant förbättring av astmakontroll. Både det genomsnittliga antalet vid behovs-inhalationer per dag och andel patienter som använder vid behovsbehandling 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 den fasta kombinationen 100/6 mikrogram en snabb bronkodilaterande effekt och en snabb lindring av symtom på dyspné vilket liknar effekten av salbutamol 200 mikrogram/dos hos astmatiska patienter då metakolin används för att ge bronkokonstriktion.

Pediatrik population

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 experimentell pediatrik formulering av beklometasondipropionat/formoterol 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/formoterol 50/6 jämfört med den fria kombinationen med avseende på genomsnittligt FEV₁ utvärderat 12 timmar efter morgondosen då den lägre konfidensgränsen för 95 % KI för justerad genomsnittlig skillnad var -0,047 l större än den förplanerade gränsen för icke-underlägsenhet på -0,1 l.

Pediatrik formulering av beklometasondipropionat/formoterol 50/6 mikrogram per spraydos, administrerat med Aerochamber Plus® till barn mellan 5 och 11 år med astma under en 12-veckorsperiod, uppvisade inte överlägsenhet jämfört med 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 den fasta kombinationen 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 den fasta kombinationen 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 den fasta kombinationen tiden till den första exacerbationen på ett statistiskt signifikant sätt jämfört med formoterol. Överlägsenheten av läkemedlet innehållande beklometasondipropionat och formoterol 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 den fasta kombinationen jämfört med formoterolbehandling vad gäller förändring i FEV₁ före dos i slutet av behandlingen (48 veckor) och visade icke-underlägsenhet av den fasta kombinationen 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 har jämförts med substanserna var för sig.

I en farmakokinetisk studie på friska försökspersoner behandlade med en enstaka dos av beklometasondipropionat/formoterol 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 extemporekombinationen, och den systemiska exponeringen var något högre efter administrering av beklometasondipropionat/formoterol än med extempore-kombinationen.

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

Användning av AeroChamber Plus® andningsbehållare ökade mängden beklometason-17-monopropionat (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 och formoterol (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 till 17 år med astma. Detta resultat var oberoende av om en andningsbehållare (Aerochamber Plus®) användes eller inte.

När andningsbehållare inte användes tyder tillgänglig data på en lägre maximal plasmakoncentration av inhalerad kortikosteroidkomponent från beklometasondipropionat/formoterol 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 och formoterol 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 och formoterol utan andningsbehållare hos ungdomar producerade en lägre total systemisk exponering (AUC_{0-t}) av beklometason-17-monopropionat eller ekvivalent för formoterol jämfört med den som observerats hos vuxna. Dessutom var den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) för båda substanserna lägre hos ungdomar än hos vuxna.

En farmakokinetisk singeldosstudie visade att pediatrik experimentell formulering av beklometasondipropionat och formoterol 50/6 mikrogram per spraydos administrerad med Aerochamber Plus® inte var bioekvivalent med en fri kombination av beklometasondipropionat och formoterol administrerat till barn i åldern 5 till 11 år med astma. Resultaten från studien indikerar en lägre AUC_{0-t} och maximal plasmakoncentration av inhalerad kortikosteroidkomponent från beklometasondipropionat/formoterol 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 beklometasondipropionat/formoterol 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 esterasenzymer 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 esterasenzymer som finns i de flesta vävnader. Det systemiska upptaget av den aktiva metaboliten sker från lungorna (36 %) och från gastrointestinal absorption av den svalda dosen. Biotillgängligheten av svalt beklometasondipropionat är emellertid försumbar, försystemisk omvandling till beklometason-17-monopropionat resulterar i att 41 % av dosen absorberas som aktiv metabolit.

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

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

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

Plasmaproteinbindningen är medelhög.

Eliminering

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

Särskilda patientgrupper

Farmakokinetiken för beklometasondipropionat hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte studerats; men eftersom beklometasondipropionat genomgår en mycket snabb metabolism via esterasesymer 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 honråttor och embryofetal toxicitet. Det är känt att höga doser kortikosteroider till dräktiga djur kan ge upphov till missbildningar av olika slag såsom gomsplatt och intrauterin tillväxthämning, och det är sannolikt att effekter som visats med beklometasondipropionat/formoterol-kombinationen orsakades av beklometasondipropionat. Dessa effekter noterades endast vid hög systemexponering för den aktiva metaboliten beklometason-17-monopropionat (200 gånger förväntad plasmanivå hos patienter). Dessutom har förlängd gestation och förlossning visats i djurstudier, detta är effekter som är knutna till den kända tokolytiska effekten av beta₂-sympatomimetika.

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Norfluran (HFA-134a)
Etanol, vattenfri
Saltsyra, koncentrerad

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

21 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Enkelförpackning med 120 eller 180 doser:

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.

Dubbel- och trippelförpackning med 120 doser eller 180 doser:

Före första användning: Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Efter första användning: Förvaras vid högst 25 °C i högst 3 månader.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Inhalationslösningen är innesluten i en aluminiumbeklädd tryckbehållare, förseglad med en doseringsventil och placerad i en vit inhalator av polypropenplast som innehåller en dosräknare (120 spraydoser) eller en dosindikator (180 spraydoser) och ett munstycke försett med en rosa skyddshylsa av plast.

Varje förpackning innehåller:

1 tryckbehållare (med 120 spraydoser) eller
2 tryckbehållare (med 120 spraydoser var) eller
3 tryckbehållare (med 120 spraydoser var) eller

1 tryckbehållare (med 180 spraydoser) eller
3 tryckbehållare (med 180 spraydoser var)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Enkelförpackning innehållande en inhalator med 120 eller 180 doser:

För apotek

Ange datum för utlämnande till patienten på etiketten på förpackningen och klistra etiketten på inhalatorn.

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

Dubbel- eller trippelförpackningar som innehåller två eller tre inhalatorer med 120 eller 180 doser

Varje gång du börjar använda en inhalator, ange datum för första användning på en av etiketterna på förpackningen och klistra denna etikett på inhalatorn som används. Inhalatorn ska inte användas efter 3 månader från första användningen och aldrig användas efter utgångsdatumet som anges på förpackningen efter "EXP".

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63808

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-12-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-12-23