

1. LEGEMIDLETS NAVN

Befodair 100 mikrogram/6 mikrogram per dose inhalasjonsaerosol, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver oppmålte dose (dosen som kommer ut av ventilen) inneholder:

100 mikrogram beklometasondipropionat og 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat. Dette tilsvarer en avgitt dose (dosen som kommer ut av inhalatoren) på 84,6 mikrogram beklometasondipropionat og 5,0 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 7 mg alkohol (etanol, vannfri) i hver dose (fra ventilen).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonsaerosol, oppløsning.

Fargeløs til gulaktig oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Astma

Befodair er indisert for regelmessig behandling av astma når det er behov for et kombinasjonspreparat (kortikosteroid til inhalasjon og langtidsvirkende beta₂-agonist):

- til pasienter der inhalasjonskortikosteroider og hurtigvirkende beta₂-agonist til inhalasjon ved behov ikke gir tilstrekkelig kontroll.
- til pasienter som allerede er tilstrekkelig kontrollert på både inhalasjonskortikosteroider og langtidsvirkende beta₂-agonister.

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)

Symptomatisk behandling av pasienter med alvorlig KOLS (FEV₁ <50 % av forventet verdi) og som har hatt gjentatte eksaserbasjoner, som har signifikante symptomer på tross av jevnlig bruk av langtidsvirkende bronkodilaterende legemidler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Astma

Befodair er ikke beregnet til innledende behandling av astma. Dosen av hver av komponentene i Befodair er individuell og skal justeres i henhold til sykdommens alvorlighetsgrad. Dette bør tas hensyn til, ikke bare ved oppstart av behandlingen med kombinasjonspreparater, men også ved

dosejustering. Dersom en enkelt pasient har behov for en annen kombinasjon av doser enn det som er tilgjengelig ved bruk av kombinasjonsinhalatoren, bør inhalatorer med passende doser av beta2-agonister og/eller kortikosteroider forskrives enkeltvis.

Beklometasondipropionat i Befodair er karakterisert ved en fordeling av ekstra små partikler som gir en mer potent effekt enn formuleringer av beklometasondipropionat med en fordeling der partikkelstørrelsen er større (100 mikrogram beklometasondipropionat med ekstra små partikler tilsvarer 250 mikrogram beklometasondipropionat i en formulering uten ekstra små partikler). Den totale daglige dosen av beklometasondipropionat som administreres i Befodair skal derfor være lavere enn den totale daglige dosen av beklometasondipropionat som administreres i en formulering uten ekstra små partikler.

Dette bør tas hensyn til når en pasient bytter fra en formulering av beklometasondipropionat uten ekstra små partikler til Befodair: Dosen av beklometasondipropionat bør være lavere og dosejustering er nødvendig ut fra pasientenes individuelle behov.

Det er to behandlingsregimer:

- A. Vedlikeholdsbehandling:** Befodair tas som standard vedlikeholdsbehandling med en separat hurtigvirkende bronkodilator ved behov.
- B. Vedlikeholds- og hurtigvirkende behandling:** Befodair tas som standard vedlikeholdsbehandling og ved behov ved astmasymptomer.

A. Vedlikeholdsbehandling

Pasientene skal rådes til å ha sin separate hurtigvirkende bronkodilator tilgjengelig til enhver tid.

Anbefalt dosering til voksne 18 år og eldre:

Én eller to inhalasjoner to ganger daglig.

Maksimal daglig dose er 4 inhalasjoner

B. Vedlikeholds- og lindrende behandling

Pasientene tar sin daglige vedlikeholdsdose med Befodair og i tillegg tas Befodair ved behov ved astmasymptomer. Pasientene skal rådes til å ha Befodair tilgjengelig til enhver tid.

Befodair vedlikeholds- og lindrende behandling skal spesielt vurderes for pasienter med:

- ikke fullt kontrollert astma og med behov for lindrende medisiner
- astmaforverring som tidligere har krevd medisinsk behandling

Tett oppfølging for doserelaterte bivirkninger er nødvendig hos pasienter som ofte tar høyt antall Befodair doser som hurtigvirkende inhalasjoner.

Doseanbefalinger til voksne 18 år og eldre:

Anbefalt vedlikeholdsdose er 1 inhalasjon to ganger daglig (én inhalasjon om morgenen og én inhalasjon om kvelden).

Pasientene bør ta 1 ekstra inhalasjon ved behov ved symptomer. Dersom symptomene vedvarer etter noen få minutter, skal det tas en ekstra dose.

Maksimal daglig dose er 8 inhalasjoner.

Pasienter som krever hyppig bruk av hurtigvirkende daglige inhalasjoner, bør sterkt anbefales å søke legehjelp. Astmaen deres bør undersøkes og vedlikeholdsbehandlingen bør revurderes.

Pediatrisk populasjon

Anbefalt dosering til barn og ungdom under 18 år:

Sikkerhet og effekt av beklometasondipropionat/formoterol hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data for bruk av beklometasondipropionat/formoterol til barn i alderen 5 til 11 år og ungdom mellom 12 og 17 år er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Pasienter bør undersøkes regelmessig av lege slik at doseringen av Befodair holdes optimal og bare endres etter medisinsk anbefaling. Dosen bør titreres til laveste dose som gir effektiv kontroll av symptomene. Når kontroll av symptomene opprettholdes ved laveste anbefalte dose, kan neste skritt være å prøve inhalasjonssteroider alene.

Pasientene bør rådes til å bruke Befodair hver dag, selv når de ikke har symptomer.

KOLS

Anbefalt dosering til voksne over 18 år:

To inhalasjoner to ganger daglig.

Spesielle pasientgrupper:

Eldre

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos eldre pasienter.

Nedsatt lever-/nyrefunksjon

Det er ingen data fra bruk av beklometasondipropionat/formoterol hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Befodair er til inhalasjon.

For å sikre riktig administrasjon av legemidlet bør en lege eller annet helsepersonell vise pasienten hvordan inhalatoren skal brukes. Korrekt bruk av aerosolinhalatoren er avgjørende for vellykket behandling. Pasienten bør rådes til å lese pakningsvedlegget nøye og følge bruksanvisningen som gis der.

Befodair inhalator er utstyrt med et telleverk på baksiden av inhalatoren, som viser hvor mange doser som gjenstår. Hver gang pasienten trykker på beholderen frigjøres en dose av legemidlet og telleverket teller ned med én. Pasientene skal rådes til ikke å miste inhalatoren i bakken, da dette kan medføre at telleverket teller ned.

Test av inhalatoren

Før inhalatoren brukes første gang eller dersom inhalatoren ikke har vært brukt på 14 dager eller mer, bør pasienten frigjøre én dose ut i luften for å sikre at inhalatoren virker ordentlig.

Etter at inhalatoren er testet for første gang, skal telleverket vise 120.

Bruk av inhalatoren

Dersom inhalatoren har blitt utsatt for svært kalde omgivelser, skal pasienten varme den med hendene i noen minutter før bruk. Inhalatoren må aldri varmes ved hjelp av kunstige varmekilder.

Når det er mulig, bør pasienten stå eller sitte oppreist ved inhalasjon.

1. Pasienten skal fjerne beskyttelseshetten fra munnstykket og sjekke at munnstykket er rent og fritt for støv og urenheter eller andre fremmedlegemer.
2. Pasienten skal puste ut så langsomt og dypt som mulig.
3. Pasienten skal holde inhalatoren loddrett med hoveddelen pekende oppover og legge leppene rundt munnstykket uten å bite i munnstykket.
4. Samtidig skal pasienten puste langsomt og dypt inn gjennom munnen. Etter å ha begynt å puste inn skal pasienten presse ned toppen av inhalatoren for å frigjøre én inhalasjon.
5. Pasienten skal holde pusten så lenge som mulig, og til slutt fjerne inhalatoren fra munnen og puste langsomt ut. Pasienten skal ikke puste ut i inhalatoren.

Dersom det trengs en inhalasjon til, skal pasienten holde inhalatoren i vertikal posisjon i ca. et halvt minutt og gjenta trinn 2-5.

VIKTIG: Pasienten skal ikke gjennomføre trinn 2-5 for raskt.

Etter bruk skal pasienten sette på beskyttelseshetten og sjekke telleverket.

Pasienten skal rådes til å skaffe en ny inhalator når telleverket eller indikatoren viser tallet 20. De skal slutte å bruke inhalatoren når telleverket viser 0, da eventuelle gjenværende inhalasjoner i inhalatoren ikke nødvendigvis vil være nok til å gi en full dose, og bør begynne å bruke den nye inhalatoren.

Dersom det kommer ut damp etter inhalasjonen, enten fra inhalatoren eller fra munnvikene, bør prosedyren gjentas fra trinn 2.

For pasienter med svake hender kan det være lettere å holde inhalatoren med begge hender. Pekefingrene bør derfor plasseres på den øverste delen av inhalasjonsbeholderen og begge tommelfingrene på den nederste delen av inhalatoren.

Pasientene bør skylle munnen eller gurgle med vann eller pusse tenner etter inhalasjon (se pkt. 4.4).

Rengjøring

Pasienter bør rådes til å lese pakningsvedlegget nøye for instruksjon om rengjøring. For regelmessig rengjøring av inhalatoren bør pasienten fjerne hetten fra munnstykket og tørke utsiden og innsiden av munnstykket med en tørr klut. **Pasienten skal ikke fjerne trykkbeholderen fra inhalatoren, og skal ikke bruke vann eller andre væsker til å rengjøre munnstykket.**

Pasienter som synes det er vanskelig å synkronisere aerosolaktivering med innånding, kan bruke AeroChamber Plus inhalasjonskammer. Veiledning i riktig bruk og behandling av inhalatoren og kammeret bør gis av lege, apotek eller sykepleier, og pasientens teknikk bør sjekkes for å sikre optimal tilførsel av inhalert legemiddel til lungene. Dette kan oppnås ved at pasienten bruker AeroChamber Plus ved å trekke ett sammenhengende langsomt og dypt åndedrag gjennom kammeret, uten opphold mellom dosering og inhalasjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Beklometasondipropionat/formoterol bør brukes med forsiktighet (kan også innebære overvåking) hos pasienter med hjerterytmier, spesielt tredje grads atrioventrikulær blokk og takyarytmier (akselererte og/eller uregelmessige hjerteslag), idiopatisk subaortastenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, alvorlig hjertesykdom, spesielt akutt myokardinfarkt, iskemisk hjertesykdom, kongestiv hjertesvikt, okklusiv karsykdom, spesielt arteriosklerose, arteriell hypertensjon og aneurisme.

Forsiktighet bør også utvises ved behandling av pasienter med kjent eller mistenkt forlenget QTc-intervall, enten medfødt eller legemiddelindusert ($QTc > 0,44$ sekunder). Formoterol i seg selv kan indusere forlengelse av QTc-intervallet.

Forsiktighet er også nødvendig når Befodair brukes av pasienter med tyreotoksikose, diabetes mellitus, feokromocytom og ubehandlet hypokalemi.

Potensielt alvorlig hypokalemi kan forårsakes av behandling med beta₂-agonister. Denne effekten kan forsterkes av hypoksi, og spesiell forsiktighet anbefales derfor ved alvorlig astma. Hypokalemi kan også forsterkes ved samtidig behandling med andre legemidler som kan indusere hypokalemi, som xantinderivater, steroider og diuretika (se pkt. 4.5). Forsiktighet anbefales også ved ustabil astma når en rekke hurtigvirkende bronkodilatorer kan være i bruk. Kaliumkonsentrasjonen i serum bør overvåkes i slike tilfeller.

Inhalasjon av formoterol kan forårsake økning i blodglukosenivået. Blodglukose bør derfor følges nøye hos pasienter med diabetes.

Dersom det planlegges anestesi med halogenerte anestetika bør det pga. risiko for hjerterytmier sørges for at Befodair ikke administreres i minst 12 timer før oppstart med anestetika.

Som for alle inhalasjonslegemidler som inneholder kortikosteroider bør Befodair administreres med forsiktighet til pasienter med aktiv eller hvilende lungetuberkulose, sopp- eller virusinfeksjon i luftveiene.

Behandlingen med Befodair bør ikke avbrytes brått.

Dersom pasienten mener behandlingen ikke har effekt bør medisinsk hjelp søkes. Økt bruk av hurtigvirkende bronkodilatorer tyder på en forverring av underliggende tilstand og krever revurdering av astmabehandlingen. Plutselig og økende forverring av astmakontrollen eller kontrollen av KOLS kan være livstruende, og pasienten bør øyeblikkelig gjennomgå en ny medisinsk undersøkelse. Det bør vurderes om det er behov for å øke behandlingen med kortikosteroider, enten som inhalasjonssteroider eller peroral behandling, eller antibiotikabehandling hvis det er mistanke om en infeksjon.

Pasienter bør ikke starte med beklometasondipropionat/formoterol under en eksaserbasjon eller ved betydelig forverret eller akutt forverret astma. Alvorlige astmarelaterte bivirkninger og eksaserbasjoner kan oppstå under behandling med beklometasondipropionat/formoterol. Pasienter bør anmodes om å fortsette behandlingen, men rådføre seg med lege dersom astmasymptomene fortsatt er ukontrollerte eller forverres etter oppstart av behandling med Befodair.

Som med annen inhalasjonsbehandling kan paradoksalt bronkospasme oppstå med økt hvesing og rask pust umiddelbart etter dosering. Dette bør behandles umiddelbart med en hurtigvirkende bronkodilator til inhalasjon. Befodair bør seponeres umiddelbart, pasienten undersøkes og en annen behandling startes opp hvis det er nødvendig.

Befodair bør ikke brukes som første behandling av astma.

For å behandle akutte astmaanfall bør pasientene rådes til å ha sin hurtigvirkende bronkodilator tilgjengelig hele tiden, enten beklometasondipropionat/formoterol (for pasienter som bruker beklometasondipropionat/formoterol som vedlikeholds- og lindrende behandling) eller en separat

hurtigvirkende bronkodilator (for pasienter som bruker beklometasondipropionat/formoterol kun som vedlikeholdsbehandling).

Pasientene bør minnes på å bruke beklometasondipropionat/formoterol daglig som forskrevet, selv om de ikke har symptomer. De lindrende inhalasjonene med beklometasondipropionat/formoterol bør tas ved astmasymptomer, men er ikke beregnet på regelmessig profylaktisk bruk f.eks. før anstrengelser/trening. Til slikt bruk bør det vurderes en separat hurtigvirkende bronkodilator.

Så snart astmasymptomene er under kontroll, bør det overveies å gradvis redusere dosen av beklometasondipropionat/formoterol. Det er viktig å vurdere pasienten regelmessig under nedtrapping. Laveste effektive dose av Befodair bør brukes (se pkt. 4.2).

Systemiske effekter kan forekomme med alle inhalasjonskortikosteroider, spesielt ved høye doser forskrevet over lang tid. Det er mye mindre sannsynlig at slike effekter oppstår ved bruk av inhalasjonskortikosteroider enn med perorale kortikosteroider. Mulige systemiske effekter inkluderer: Cushings syndrom, Cushing-lignende symptomer, binyrebarksuppresjon, redusert beinmineraltetthet, vekstretardasjon hos barn og ungdom, katarakt og glaukom, samt i mer sjeldne tilfeller en rekke psykologiske eller atferdsmessige effekter, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (spesielt hos barn).

Det er derfor viktig at pasienten undersøkes regelmessig og at dosen med inhalasjonskortikosteroid reduseres til laveste dose der effektiv kontroll av astmasymptomene opprettholdes.

Farmakokinetiske data fra enkeltdosering (se pkt. 5.2) har vist at bruk av beklometasondipropionat/formoterol med AeroChamber Plus inhalasjonskammer, sammenlignet med bruk av standardinhalator, ikke øker total systemisk eksponering for formoterol og reduserer systemisk eksponering for beklometason-17- monopropionat, mens det er en økning av uendret beklometasondipropionat som når systemisk sirkulasjon fra lungene. Den totale systemiske eksponeringen for beklometasondipropionat pluss den aktive metabolitten endres imidlertid ikke, og det er derfor ingen økt risiko for systemiske effekter ved bruk av beklometasondipropionat/formoterol med det angitte inhalasjonskammere.

Langvarig behandling av pasienter med høye doser av inhalasjonskortikosteroider kan gi binyrebarksuppresjon og akutt binyrebarksvikt. Barn under 16 år som bruker/inhalerer høyere doser beklometasondipropionat enn anbefalt, kan være spesielt utsatt. Forhold som potensielt kan utløse akutt binyrebarksvikt inkluderer traume, kirurgisk inngrep, infeksjon eller rask dosereduksjon. Karakteristiske symptomer er vanligvis vage og kan omfatte anoreksi, magesmerte, vekttap, trøtthet, hodepine, kvalme, oppkast, hypotensjon, nedsatt bevissthetsnivå, hypoglykemi og anfall. Tilleggsbehandling med systemiske kortikosteroider bør overveies i perioder med stress eller planlagt kirurgisk inngrep.

Forsiktighet bør utvises ved overføring av pasienter til behandling med beklometasondipropionat/formoterol, spesielt hvis det er grunn til å tro at binyrebarkfunksjonen er svekket etter tidligere behandling med systemiske steroider.

Pasienter som overføres fra peroral behandling til inhalasjonsbehandling med kortikosteroider kan fortsatt ha risiko for nedsatt binyrebarkfunksjon i en vesentlig periode. Pasienter som har hatt behov for behandling med høye doser kortikosteroider som øyeblikkelig hjelp, eller som har fått langvarig behandling med høye doser med inhalasjonskortikosteroider, kan også være i risikogruppen. Muligheten for vedvarende svekkelse av binyrebarkfunksjonen bør alltid tas i betraktning ved øyeblikkelig hjelp og planlagte situasjoner som sannsynligvis vil medføre stress, og egnet kortikosteroidbehandling må overveies. Det kan være nødvendig å rådføre seg med spesialist for å vurdere omfanget av binyrebarksvekkelsen før planlagte prosedyrer.

Pneumoni hos pasienter med KOLS

En økt forekomst av pneumoni, inkludert pneumoni som krever sykehusinnleggelse, er sett hos KOLS-pasienter som bruker inhalasjonskortikosteroider. Noen studier viser en økt risiko for pneumoni med økende steroiddose, men dette har ikke blitt entydig demonstrert i alle studier. Det er ingen endelige kliniske bevis for forskjeller i omfanget av risiko for pneumoni mellom de ulike kortikosteroidproduktene til inhalasjon. Leger bør være på vakt for mulig utvikling av pneumoni hos pasienter med KOLS, da kliniske kjennetegn på slike infeksjoner kan ligne symptomer på eksaserbasjoner ved KOLS. Risikofaktorer for pneumoni hos pasienter med KOLS inkluderer røyking, høy alder, lav kroppsmasseindeks (BMI) og alvorlig KOLS.

Pasienter bør informeres om at Befodair inneholder en liten mengde etanol (ca. 7 mg per dose). Ved vanlige doser er derimot mengden etanol ubetydelig og innebærer ikke noen risiko for pasienten.

Dette legemidlet inneholder 7 mg alkohol (etanol) i hver dose. Mengden alkohol av dette legemidlet tilsvarer mindre enn 1 ml øl eller 1 ml vin. Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

Pasienten bør rådes til å skylle munnen eller gurgle med vann eller pusse tenner etter inhalasjon av forskrevet dose for å minimere risikoen for candidainfeksjon i munn og svelg.

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan forekomme ved systemisk og topikal bruk av kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som f.eks. tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Disse kan omfatte katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Beklometasondipropionat blir svært raskt metabolisert via esteraseenzymer.

Beklometason er mindre avhengig av metabolisme via CYP3A enn visse andre kortikosteroider, og generelt er interaksjoner usannsynlig. Muligheten for systemiske effekter ved samtidig bruk av potente CYP3A-hemmere (f.eks. ritonavir, kobicistat) kan imidlertid ikke utelukkes. Forsiktighet bør derfor utvises og nøye overvåking er anbefalt ved bruk av slike legemidler.

Farmakodynamiske interaksjoner

Betablokkere (inkludert øyedråper) bør unngås av pasienter med astma. Dersom betablokkere administreres av nødvendige årsaker, vil effekten av formoterol bli redusert eller utebli.

På den andre siden kan samtidig bruk av andre betaadrenerge legemidler ha potensielt additive effekter, og forsiktighet må derfor utvises når teofyllin eller andre betaadrenerge legemidler forskrives samtidig med formoterol.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, fentiaziner, antihistaminer, monoaminoksidase (MAO)-hemmere og trisykliske antidepressiva kan forlenge QTc-intervallet og øke risikoen for ventrikulære arytmier.

I tillegg kan levodopa, levotyrosin, oksytocin og alkohol redusere hjertets toleranse overfor beta2-sympatomimetika.

Samtidig behandling med MAO-hemmere, inkludert legemidler med lignende egenskaper, f.eks. furazolidon og prokarbazin, kan framskynde hypertensive reaksjoner.

Det er en økt risiko for arytmier hos pasienter som får samtidig behandling med anestetika med halogenerte hydrokarboner.

Samtidig behandling med xantinderivater, steroider eller diuretika kan forsterke en mulig hypokalemisk effekt av beta₂-agonister (se pkt. 4.4). Hypokalemi kan øke tendensen til arytmier hos pasienter som behandles med digitalisglykosider.

Befodair inneholder en liten mengde etanol. Det er en teoretisk mulighet for interaksjon hos spesielt sensitive pasienter som bruker disulfiram eller metronidazol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen erfaring med eller holdepunkter for at drivgassen HFC-134a er sikker ved graviditet og amming hos mennesker. Studier på effekten av HFC-134a på reproduksjonsfunksjon og embryo-/fosterutvikling hos dyr har imidlertid ikke avdekket noen klinisk relevante bivirkninger.

Det foreligger ingen relevante data fra bruk av beklometasondipropionat/formoterol hos gravide kvinner. I dyrestudier med bruk av kombinasjonen beklometasondipropionat og formoterol ble det vist reproduksjonstoksisitet etter høy systemisk eksponering (se pkt. 5.3). På grunn av den tokolytiske effekten av beta₂-sympatomimetiske legemidler bør spesiell forsiktighet utvises like før fødselen. Formoterol bør ikke anbefales under graviditet og spesielt ikke ved slutten av graviditeten eller under fødselen, med mindre det ikke finnes noe annet (sikrere) etablert alternativ.

Beklometasondipropionat/formoterol bør bare brukes ved graviditet dersom den forventede nytten er større enn risikoen.

Amming

Det er ingen relevante kliniske data fra bruk av beklometasondipropionat/formoterol ved amming hos mennesker.

Selv om det ikke finnes data fra dyrestudier, er det grunn til å anta at beklometasondipropionat skilles ut i melk, slik som andre kortikosteroider.

Selv om det ikke er kjent om formoterol går over i morsmelk hos mennesker, er det funnet i melk hos lakterende dyr.

Administrering av beklometasondipropionat/formoterol til kvinner som ammer bør bare overveies dersom den forventede nytten er større enn den potensielle risikoen.

En avgjørelse må tas om man skal slutte å amme eller å slutte å ta/avstå behandling med beklometasondipropionat/formoterol, ved å vurdere den forventede nytten av ammingen for barnet og fordelene av behandlingen for kvinnen.

Fertilitet

Det foreligger ingen data fra mennesker. I dyrestudier på rotter har høye doser av beklometasondipropionat i kombinasjonen blitt assosiert med redusert fertilitet hos hunndyr og embryotoksisitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Befodair har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Befodair inneholder beklometasondipropionat og formoterol, og typen og alvorlighetsgraden av bivirkningene som er forbundet med hvert av virkestoffene kan derfor forventes. Det er ikke gitt noen insidens for ytterligere bivirkninger etter samtidig administrering av de to virkestoffene.

Følgende bivirkninger er blitt forbundet med beklometasondipropionat og formoterol gitt som en fast kombinasjon (beklometasondipropionat/formoterol) og som de enkelte virkestoffene, med følgende frekvenser: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Vanlige og mindre vanlige bivirkninger er data hentet fra kliniske studier på astmapasienter og pasienter med KOLS.

Organsystem	Bivirkning	Frevens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Faryngitt, candidainfeksjon i munnen, Pneumoni* (hos KOLS-pasienter)	Vanlige
	Influenza, soppinfeksjon i munnhulen, candidainfeksjoner i munn, svelg og spiserør, vulvovaginal candidiasis, gastroenteritt, sinusitt, rhinitt	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Granulocytopeni	Mindre vanlige
	Trombocytopeni	Svært sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet	Allergisk dermatitt	Mindre vanlige
	Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert erytem, ødem i lepper, ansikt, øyne og svelg	Svært sjeldne
Endokrine sykdommer	Binyrebarksuppresjon	Svært sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi, hyperglykemi	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser	Rastløshet	Mindre vanlige
	Psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon, aggresjon, forandret oppførsel (hovedsakelig hos barn)	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Tremor, svimmelhet	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Glaukom, katarakt	Svært sjeldne
	Tåkesyn (se også avsnitt 4.4)	Ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint	Otosalpingitt	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Palpitasjoner, forlenget korrigert QT-intervall i EKG, endringer i EKG, takykardi, takyarytmi, atrieflimmer*	Mindre vanlige
	Ventrikulære ekstrasystoler, angina pectoris	Sjeldne
Karsykdommer	Hyperemi, rødme	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og	Heshet	Vanlige
	Hoste, produktiv hoste, irritasjon i svelget,	Mindre vanlige

mediastinum	status asthmaticus	
	Paradoksall bronkospasme	Sjeldne
	Dyspné, eksaserbasjon av astma	Svært sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, munntørrehet, dyspepsi, dysfagi, svie på leppene, kvalme, dysgeusi	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus, utslett, hyperhidrose, urtikaria	Mindre vanlige
	Angioødem	Sjeldne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelspasmer, myalgi	Mindre vanlige
	Vekstretardasjon hos barn og ungdom	Svært sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier	Nefritt	Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Perifert ødem	Svært sjeldne
Undersøkelser	Økt C-reaktivt protein (CRP), økt platetall, økt konsentrasjon av frie fettsyrer, økt insulin i blodet, økt konsentrasjon av ketonlegemer i blodet, redusert kortisolnivå i blodet*	Mindre vanlige
	Økt blodtrykk, redusert blodtrykk	Sjeldne
	Redusert beintetthet	Svært sjeldne

* Ett relatert, ikke-alvorlig tilfelle av pneumoni ble rapportert av en pasient behandlet med Befodair i en pivotal klinisk studie på KOLS pasienter. Andre bivirkninger som ble sett med Befodair i kliniske studier på KOLS var reduksjon i kortisolnivået i blodet og atrieflimmer.

Som ved annen inhalasjonsbehandling kan paradoksall bronkospasme oppstå (se pkt. 4.4).

Blant de observerte bivirkningene er de følgende karakteristisk for formoterol: hypokalemi, hodepine, tremor, palpitasjoner, hoste, muskelspasmer og forlengelse av QTc-intervall.

Bivirkninger som er forbundet med administrering av beklometasondipropionat er: soppinfeksjoner i munnhulen, candidainfeksjon i munnhulen, heshet, irritasjon i svelget.

Dysfoni og candidiasis kan lindres ved å gurgle eller skylle munnen med vann eller pusse tennene etter bruk av legemiddelet. Symptomatisk candidiasis kan behandles med topikale fungicider mens behandlingen med beklometasondipropionat/formoterol fortsettes.

Systemiske effekter av inhalasjonskortikosteroider (f.eks. beklometasondipropionat) kan forekomme, spesielt ved høye doser forskrevet over lang tid. Disse kan omfatte binyrebarksuppresjon, redusert beinmineralitet (BMD), vekstretardasjon hos barn og ungdom, katarakt og glaukom (se pkt. 4.4).

Overfølsomhetsreaksjoner inkludert utslett, urtikaria, pruritus, erytem og ødem i øyne, ansikt, lepper og svelg kan også forekomme.

Pediatrisk populasjon

En 12-ukers studie som inkluderte ungdom med astma, viste at sikkerhetsprofilen for beklometasondipropionat/formoterol var lik sikkerhetsprofilen for beklometasondipropionat monoterapi.

En eksperimentell pediatrisk formulering av beklometasondipropionat/formoterol med beklometasondipropionat og formoterolfumarat 50/6 mikrogram per dose, administrert til astmatiske barn i alderen 5–11 år over en behandlingsperiode på 12 uker, viste en sikkerhetsprofil tilsvarende profilen til de godkjente, markedsførte virkestoffene formoterol og beklometasondipropionat hver for seg.

Den samme pediatriiske formuleringen av beklometasondipropionat/formoterol 50/6 mikrogram, administrert til astmatiske barn i alderen 5–11 år over en periode på 2 uker, viste imidlertid ikke non-inferioritet sammenlignet med den uavhengige kombinasjonen av de markedsførte virkestoffene formoterol og beklometasondipropionat hver for seg, med tanke på vekstraten av leggbenet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Inhalerte doser av beklometasondipropionat/formoterol på opptil tolv kumulative doser (totalt beklometasondipropionat 1200 mikrogram, formoterol 72 mikrogram) er undersøkt hos pasienter med astma. De kumulative behandlingene forårsaket ingen unormale effekter på vitale funksjoner og det ble heller ikke observert alvorlige bivirkninger.

Svært høye doser av formoterol kan føre til effekter som er typiske for beta₂-adrenerge agonister: kvalme, oppkast, hodepine, tremor, søvnighet, palpitasjoner, takykardi, ventrikulære arytmier, forlenget QTc-intervall, metabolsk acidose, hypokalemi, hyperglykemi.

Ved overdosering med formoterol er støttende og symptomatisk behandling indisert. I alvorlige tilfeller bør pasienten legges inn på sykehus. Bruk av kardioselektive betablokkere kan overveies, men bare hvis det utvises ekstrem forsiktighet fordi bruk av betablokker kan utløse bronkospasme. Serumkalium bør monitoreres.

Akutt inhalasjon av beklometasondipropionat ved doser over det som er anbefalt kan føre til forbigående hemming av binyrebarkfunksjonen. Dette krever ikke øyeblikkelig hjelp fordi binyrebarkfunksjonen bedres etter noen få dager, noe som kan bekreftes ved måling av kortisol i plasma. Hos disse pasientene bør behandlingen fortsette med en dose som er tilstrekkelig til å kontrollere astmaen.

Kronisk overdosering av inhalert beklometasondipropionat: risiko for binyrebarksuppresjon (se pkt. 4.4). Monitorering av binyrebarkfunksjonen kan være nødvendig. Behandlingen bør fortsette med en dose som er tilstrekkelig til å kontrollere astmaen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved obstruktiv lungesykdom: Adrenergika, midler til inhalasjon. Adrenergika i kombinasjon med kortikosteroider eller andre midler, unntatt antikolinergika.

ATC-kode: R03 AK08.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Befodair inneholder beklometasondipropionat og formoterol. Disse to virkestoffene har ulike virkningsmekanismer. Som for andre kombinasjoner av inhalasjonskortikosteroider og beta₂-agonister er det sett additive effekter med hensyn til reduksjon av astmaeksaserbasjoner.

Beklometasondipropionat

Beklometasondipropionat som gis ved inhalasjon ved anbefalte doser, har en glukokortikoid antiinflammatorisk effekt i lungene. Dette resulterer i en reduksjon av symptomer og astmaeksaserbasjoner med færre bivirkninger enn ved bruk av systemiske kortikosteroider.

Formoterol

Formoterol er en selektiv beta₂-adrenerg agonist som gir avslapping av glatt muskulatur i bronkiene hos pasienter med reversibel luftveisobstruksjon. Den bronkodilaterende effekten inntreffer raskt, innen 1-3 minutter etter inhalasjon, og varer i tolv timer etter en enkelt dose.

Klinisk effekt og sikkerhet

ASTMA

Klinisk effekt av beklometasondipropionat/formoterol vedlikeholdsbehandling

I kliniske studier med voksne ble astmasymptomene og lungefunksjonen bedret og eksaserbasjonene redusert når formoterol ble gitt i tillegg til beklometasondipropionat.

I en 24-ukers studie var effekten på lungefunksjonen etter bruk av Befodair minst like god som effekten av den uavhengige kombinasjonen av beklometasondipropionat og formoterol, og bedre enn effekten av beklometasondipropionat gitt alene.

Klinisk effekt av beklometasondipropionat/formoterol vedlikeholdsbehandling og lindrende behandling

I en 48-ukers parallell-gruppe studie som inkluderte 1701 astmapasienter, ble effekten av beklometasondipropionat/formoterol gitt som vedlikeholdsbehandling (1 inhalasjon 2 ganger daglig) og lindrende behandling (opp til totalt 8 inhalasjoner per dag) sammenlignet med beklometasondipropionat/formoterol gitt som vedlikeholdsbehandling (1 inhalasjon 2 ganger daglig) pluss ved behov salbutamol hos voksne pasienter med ukontrollert moderat til alvorlig astma. Resultatene viste at beklometasondipropionat/formoterol brukt som vedlikeholdsbehandling og lindrende behandling signifikant forlenget tid til første alvorlige anfall (*) sammenlignet med beklometasondipropionat/formoterol gitt som vedlikeholdsbehandling pluss salbutamol brukt ved behov ($p < 0,001$ for begge ITT og PP populasjon). Antall alvorlige astmaanfall per pasient/år var signifikant redusert i vedlikeholdsgruppen og lindrende- gruppen sammenlignet med salbutamol gruppen: henholdsvis 0,1469 vs 0,2247 (statistisk signifikant reduksjon, $p < 0,001$). Pasienter i beklometasondipropionat/formoterol vedlikeholds- og lindrende-gruppen oppnådde klinisk meningsfull forbedring av astmakontrollen. Gjennomsnittlig antall inhalasjoner/dag av hurtigvirkende behandling og andelen pasienter som brukte lindrende behandling minsket likt i begge grupper.

Merk*: alvorlig anfall ble definert som forverring av astma som ga sykehusinnleggelse eller behandling som øyeblikkelig hjelp eller som førte til behov for systemiske steroider i mer enn 3 dager.

I en annen klinisk studie, ga en enkelt dose med **beklometasondipropionat/formoterol 100 mikrogram/6 mikrogram** en rask bronkodilatasjon og en rask bedring fra dyspnésymptomer lik den for salbutamol 200 mikrogram/dose hos astmatiske pasienter når metakolin ble brukt til å indusere bronkokonstriksjon.

Pediatrisk populasjon

I en 12-ukers studie som inkluderte ungdom med astma, viste beklometasondipropionat/formoterol 100 mikrogram/6 mikrogram seg å ikke være overlegen sammenlignet med beklometasondipropionat som monoterapi, verken i henhold til lungefunksjon (primær variabel: endring i PEF fra baseline, om morgenen før dosering), sekundære effektvariabler eller kliniske utfallsmål.

Bronkodilatasjonseffekten av en enkelt dose med beklometasondipropionat/formoterol eksperimentell pediatrik formulering med beklometasondipropionat og formoterolfumarat 50 mikrogram /6 mikrogram per dose, administrert med Aerochamber Plus til astmatiske barn i alderen 5 til 11 år, ble sammenlignet med den uavhengige kombinasjonen av de markedsførte virkestoffene beklometasondipropionat og formoterolfumarat. Det ble demonstrert non-inferioritet for beklometasondipropionat/formoterol 50 mikrogram/6 mikrogram sammenlignet med den uavhengige kombinasjonen med tanke på gjennomsnittlig FEV₁ evaluert for de 12 timene etter morgendosen, ettersom nedre konfidensgrensen for 95 % KI for justert gjennomsnittlig forskjell var -0,047 liter, som var høyere enn den forhåndsplanlagte non-inferioritetsgrensen på -0,1 liter.

Beklometasondipropionat/formoterol pediatrik formulering 50 mikrogram/6 mikrogram per dose, administrert med Aerochamber Plus til astmatiske barn i alderen 5 til 11 år over en behandlingsperiode på 12 uker viste ingen superioritet sammenlignet med beklometasondipropionat monoterapi og viste ikke non-inferioritet sammenlignet med den uavhengige kombinasjonen av beklometasondipropionat og formoterolfumarat med tanke på lungefunksjon (primær variabel: endring i FEV₁ om morgenen før dosering).

KOLS

I to 48-ukers studier, ble effekter på lungefunksjon og eksaserbasjon (definert som behandling med orale steroider og/eller antibiotikakurer og/eller sykehusinnleggelser) hos pasienter med alvorlig KOLS (30 % < FEV₁ % < 50 %) evaluert.

En pivotal studie viste en signifikant bedring i lungefunksjonen (endring i primært endepunkt i FEV₁ før dosering) sammenlignet med formoterol etter 12 ukers behandling (justert gjennomsnittlig forskjell mellom beklometasondipropionat/formoterol og formoterol: 69 ml) samt ved hvert sykehusbesøk under hele behandlingsperioden (48 uker). Studien viste at gjennomsnittlig antall eksaserbasjoner per pasient/år (eksaserbasjoner, ko- primært endepunkt) var statistisk signifikant redusert med beklometasondipropionat/formoterol sammenlignet med formoterol-behandling (justert gjennomsnittlig antall 0,80 sammenlignet med 1,12 i formoterolgruppen, justert antall 0,72, $p < 0,001$) over 48 ukers behandlingsperiode hos totalt 1199 pasienter med alvorlig KOLS. I tillegg forlenget beklometasondipropionat/formoterol statistisk signifikant tiden til første eksaserbasjon sammenlignet med formoterol. Fordelen for beklometasondipropionat/formoterol versus formoterol ble også bekreftet i form av eksaserbasjoner i undergrupper av pasienter som tar (rundt 50 % i hver behandlingsgruppe) eller ikke tar tiotropiumbromid som samtidig behandling.

Den andre pivotale studien, som var en tre-arms, randomisert, parallellgruppe-studie på 718 pasienter, bekreftet fordelene med beklometasondipropionat/formoterol versus formoterolbehandling i form av endring i FEV₁ (før dosering) ved slutten av behandling (48 uker) og demonstrerte at beklometasondipropionat/formoterol ikke var dårligere sammenlignet med budesonid/formoterol i fast dose-kombinasjon på samme parameter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den systemiske eksponeringen for virkestoffene beklometasondipropionat og formoterol i den faste kombinasjonen beklometasondipropionat/formoterol er blitt sammenlignet med de to enkeltkomponentene.

I en farmakokinetisk studie med friske personer som ble behandlet med en enkeltdose beklometasondipropionat/formoterol fast kombinasjon (4 inhalasjoner med 100 mikrogram/6 mikrogram) eller en enkeltdose med beklometason-dipropionat KFK (4 inhalasjoner med 250 mikrogram) og formoterol HFC (4 inhalasjoner med 6 mikrogram), var AUC for den aktive hovedmetabolitten av beklometasondipropionat (beklometason-17-monopropionat) og maksimal plasmakonsentrasjon henholdsvis 35 % og 19 % lavere med den faste kombinasjonen enn med formuleringen av beklometasondipropionat KFK uten ekstra små partikler. Absorpsjonshastigheten

var derimot høyere (0,5 vs. 2 timer) med den faste kombinasjonen sammenlignet med formuleringen av beklometasondipropionat KFK uten ekstra små partikler alene.

For formoterol var maksimal plasmakonsentrasjon den samme etter administrering av den faste og den valgte kombinasjonen, og den systemiske eksponeringen var litt høyere etter administrering av beklometasondipropionat/formoterol enn med den valgte kombinasjonen.

Det var ingen holdepunkter for farmakokinetiske eller farmakodynamiske (systemiske) interaksjoner mellom beklometasondipropionat og formoterol.

Bruk av AeroChamber Plus inhalasjonskammer økte tilførselen av beklometasondipropionats aktive metabolitt beklometason-17-monopropionat og formoterol til lungene med henholdsvis 41 % og 45 %, sammenlignet med bruk av standardinhalator i en studie med friske, frivillige. Den totale systemiske eksponeringen var uendret for formoterol, redusert med 10 % for beklometason-17-monopropionat og økte for uendret beklometasondipropionat.

En lungestudie utført på stabile KOLS-pasienter, friske frivillige og astma-pasienter, viste at i gjennomsnitt ble 33 % av den nominelle dosen deponert i lungene hos KOLS-pasienter sammenlignet med 34 % hos friske personer og 31 % hos pasienter med astma. Beklometason-17-monopropionat og formoterol plasmaeksponering var sammenlignbare mellom de tre gruppene 24 timer etter inhalasjonen. Den totale eksponeringen av beklometasondipropionat var høyere hos KOLS-pasienter sammenlignet med eksponering hos astmapasienter og friske frivillige.

Pediatrisk populasjon

Ungdom

En farmakokinetisk enkeltdosestudie (4 doser på 100 mikrogram/6 mikrogram) viste at beklometasondipropionat/formoterol ikke var bioekvivalent med en uavhengig kombinasjon av beklometasondipropionat med ekstra små partikler og formoterol når det ble administrert til astmatisk ungdom i alderen 12 til 17 år. Dette resultatet var uavhengig av om det ble brukt et inhalasjonskammer (Aerochamber Plus) eller ikke.

Dersom et inhalasjonskammer ikke ble brukt, tyder tilgjengelige data på en lavere maksimal konsentrasjon av inhalert kortikosteroidkomponent fra beklometasondipropionat/formoterol i plasma sammenlignet med den uavhengige kombinasjonen (ratio punktestimat for justert geometriske gjennomsnitt for $C_{\max}$ for beklometason-17-monopropionat [B17MP] 84,38 %, 90 % KI 70,22; 101,38).

Når beklometasondipropionat/formoterol ble brukt sammen med et inhalasjonskammer, økte maksimal plasmakonsentrasjon av formoterol med omtrent 68 % sammenlignet med den uavhengige kombinasjonen (ratio punktestimat for justert geometrisk gjennomsnitt for $C_{\max}$ 168,41, 90 % KI 138,2; 205,2). Klinisk signifikans av disse forskjellene, ved kronisk bruk, er ukjent.

Total systemisk eksponering for formoterol (AUC_{0-t}) var lik som for den uavhengige kombinasjonen, uavhengig av om det ble brukt inhalasjonskammer eller ikke. For beklometason-17-monopropionat ble ekvivalens kun demonstrert når inhalasjonskammer ikke ble brukt, mens 90 % KI for AUC_{0-t} var litt utenfor ekvivalensintervallet når inhalasjonskammer ble brukt (ratio punktestimat for justert geometrisk gjennomsnitt 89,63 %, KI 79,93; 100,50).

Beklometasondipropionat/formoterolbrukt uten inhalasjonskammer hos ungdom viste lavere total systemisk eksponering (AUC_{0-t}) for beklometason-17-monopropionat eller tilsvarende for formoterol, sammenlignet med det som ble observert hos voksne. Videre var gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) for begge virkestoffene lavere hos ungdom enn hos voksne.

Barn En farmakokinetisk enkeltdosestudie viste at beklometasondipropionat/formoterol eksperimentell pediatrisk formulering 50 mikrogram/6 mikrogram per dose, administrert med Aerochamber Plus, ikke var bioekvivalent med en uavhengig kombinasjon av beklometasondipropionat og formoterol

administrert til astmatiske barn i alderen 5 til 11 år. Resultatene fra studien indikerer lavere AUC_{0-t} og maksimal konsentrasjon av inhalert kortikosteroidkomponent fra beklometasondipropionat/formoterol 50 mikrogram/6 mikrogram i plasma sammenlignet med den uavhengige kombinasjonen (ratio punktestimat for justert geometrisk gjennomsnitt for beklometason-17-monopropionat AUC_{0-t}: 81 %, 90 % KI 69,7; 94,8; C_{max}: 82 %, 90 % KI 70,1; 94,7). Total systemisk eksponering for formoterol (AUC_{0-t}) var lik som for den uavhengige kombinasjonen, mens C_{max} var litt lavere for beklometasondipropionat/formoterol 50/6 sammenlignet med den uavhengige kombinasjonen (ratio punktestimat for justert geometrisk gjennomsnitt 92 %, 90 % KI 78;108).

Beklometasondipropionat

Beklometasondipropionat er et prodrug med svak bindingsaffinitet til glukokortikoidreseptorer, og som hydrolyseres via esteraseenzymer til en aktiv metabolitt, beklometason-17-monopropionat, som har en mer potent lokal antiinflammatorisk effekt sammenlignet med produket beklometasondipropionat.

Absorpsjon, distribusjon og biotransformasjon

Inhalert beklometasondipropionat absorberes raskt gjennom lungene. Før absorpsjon skjer det en omfattende omdanning til den aktive metabolitten beklometason-17-monopropionat via esteraseenzymer som finnes i de fleste vev. Systemisk tilgjengelig aktiv metabolitt kommer fra lungene (36 %) og fra gastrointestinal absorpsjon av dosen som svelges. Biotilgjengeligheten av beklometasondipropionat som svelges er ubetydelig, men presystemisk omdanning til beklometason-17-monopropionat resulterer i at 41 % av dosen absorberes som den aktive metabolitten.

Det er en tilnærmet lineær økning i systemisk eksponering med økende inhalert dose.

Den absolutte biotilgjengeligheten etter inhalasjon for uendret beklometasondipropionat og beklometason-17-monopropionat er henholdsvis ca. 2 % og 62 % av den nominelle dosen.

Etter intravenøs dosering er fordelingen av beklometasondipropionat og dets aktive metabolitt karakterisert ved høy plasmaclearance (henholdsvis 150 og 120 liter/time), med et lavt distribusjonsvolum ved «steady state» for beklometasondipropionat (20 liter) og større vevsdistribusjon for den aktive metabolitten (424 liter).

Bindingen til plasmaproteiner er moderat høy.

Eliminasjon

Beklometasondipropionat elimineres hovedsakelig ved ekskresjon i fæces, det meste som polare metabolitter. Renal ekskresjon av beklometasondipropionat og metabolittene er ubetydelig. Den terminale halveringstiden for eliminasjon for beklometasondipropionat og beklometason-17-monopropionat er henholdsvis 0,5 timer og 2,7 timer.

Spesielle populasjoner

Farmakokinetikken for beklometasondipropionat er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Fordi beklometasondipropionat metaboliseres svært raskt via esteraseenzymer i intestinalvæske, serum, lunger og lever, og gir opphav til de mer polare forbindelsene beklometason-21-monopropionat, beklometason-17-monopropionat og beklometason, forventes det imidlertid ikke at nedsatt leverfunksjon påvirker farmakokinetikken og sikkerhetsprofilen for beklometasondipropionat.

Fordi verken beklometasondipropionat eller metabolittene ble funnet i urinen, er det ikke tenkelig at den systemiske eksponeringen øker hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Formoterol

Absorpsjon og distribusjon

Etter inhalasjon absorberes formoterol både fra lungene og fra mage-tarmkanalen. Andelen av den inhalerte dosen som svelges etter administrering med en inhalator med oppmålt dose kan ligge i området 60–90 %. Minst 65 % av andelen som svelges absorberes fra mage-tarmkanalen. Maksimal plasmakonsentrasjon av uendret legemiddel nås innen 0,5–1 timer etter peroral administrering. Plasmaproteinbindingsgraden for formoterol er 61–64 %, der 34 % er bundet til albumin. Det var ingen metning av bindingen i konsentrasjonsområdet som ble nådd ved terapeutiske doser. Halveringstid for eliminasjon etter peroral administrering er 2–3 timer. Absorpsjonen av formoterol er lineær etter inhalasjon av 12–96 mikrogram formoterolfumarat.

Biotransformasjon

Formoterol metaboliseres i stor grad og den viktigste metabolismeveien involverer direkte konjugering ved fenol-hydroksylgruppen. Glukuronidsyrekonjugatet er inaktivt. Den andre viktige metabolismeveien involverer O-demetylering etterfulgt av konjugering ved fenol-2'-hydroksylgruppen. Cytokrom P450-isoenzymene CYP2D6, CYP2C19 og CYP2C9 er involvert i O-demetyleringen av formoterol. Leveren ser ut til å være hovedsete for metabolisme. Formoterol hemmer ikke CYP450-enzymene ved terapeutisk relevante konsentrasjoner.

Eliminasjon

Den kumulative urinekskresjonen av formoterol etter en enkeltinhalasjon fra en pulverinhalator økte lineært i doseområdet 12–96 mikrogram. I gjennomsnitt ble 8 % og 25 % av dosen utskilt som henholdsvis uendret og totalt formoterol. Ut fra plasmakonsentrasjoner målt etter inhalasjon av en enkeltdose på 120 mikrogram hos 12 friske individer, var gjennomsnittlig terminal halveringstid for eliminering 10 timer. (R,R)- og (S,S)-enantiomerene utgjorde henholdsvis ca. 40 % og 60 % av uendret legemiddel som ble utskilt i urinen. Den relative andelen av de to enantiomerene var konstant i doseområdet som ble undersøkt, og det var ingen holdepunkter for relativ akkumulering av én enantiomer framfor den andre etter gjentatt dosering.

Etter peroral administrering (40–80 mikrogram), ble 6–10 % av dosen gjenfunnet i urinen som uendret legemiddel hos friske individer. Opptil 8 % av dosen ble gjenfunnet som glukuronid.

Totalt 67 % av en peroral dose av formoterol skilles ut i urinen (hovedsakelig som metabolitter) og resten i fæces. Renal clearance av formoterol er 150 ml/min.

Spesielle populasjoner

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Farmakokinetikken til formoterol er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon, men da formoterol primært elimineres via hepatisk metabolisme, kan det forventes en økt eksponering hos pasienter med alvorlig levercirrhose.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisiteten som er sett i dyrestudier med beklometasondipropionat og formoterol, gitt i kombinasjon eller separat, var hovedsakelig effekter forbundet med overdrevet farmakologisk aktivitet. Effektene er forbundet med den immunsuppressive effekten av beklometasondipropionat og med de kjente kardiovaskulære effektene av formoterol som hovedsakelig er vist hos hunder. Det er verken sett økt toksisitet eller gjort uventede funn ved administrering av kombinasjonen.

Reproduksjonsstudier hos rotter viste doseavhengige effekter. Kombinasjonen ble forbundet med redusert fertilitet hos hunner og embryoføtal toksisitet. Det er kjent at høye doser av kortikosteroider

til drektige dyr forårsaker unormal fosterutvikling inkludert ganespalte og intrauterin vekstretardasjon, og det er sannsynlig at disse effektene som er sett med kombinasjonen beklometasondipropionat/formoterol skyldtes beklometasondipropionat. Disse effektene ble sett bare ved høy systemisk eksponering for den aktive metabolitten beklometason-17-monopropionat (200 ganger forventet plasmanivå hos pasienter). I tillegg ble det i dyrestudier sett økt varighet av gestasjon og fødsel, en effekt som kan tilskrives de kjente tokolytiske effektene av beta₂-sympatomimetika.

Disse effektene ble sett når maternale plasmakonsentrasjoner av formoterol var lavere enn konsentrasjonene som forventes hos pasienter som behandles med beklometasondipropionat/formoterol.

Gentoksisitetsstudier som er utført med en kombinasjon av beklometasondipropionat og formoterol indikerer ikke mutagent potensial. Det er ikke utført studier av karsinogenitet for den aktuelle kombinasjonen. Data fra dyrestudier med enkeltvirkestoffene tyder imidlertid ikke på at det finnes noen potensiell risiko for karsinogenitet hos mennesker.

Prekliniske data for den KFK-frie drivgassen HFC-134a indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Norfluran (HFC-134a)
Etanol, vannfri
Saltsyre

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.1 Holdbarhet

21 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Før utlevering til pasient:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C) i maksimalt 18 måneder.

Etter utlevering:

Oppbevares ved høyst 25 °C i maksimalt 3 måneder.

Beholderen inneholder væske under trykk. Skal ikke utsettes for temperaturer over 50 °C. Ikke stikk hull på beholderen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Inhalasjonsoppløsningen er fylt i en 19 ml trykkbeholder av aluminium. Beholderen er forseglet med en doseringsventil og tilpasset en inhalator av polypropylenplast som har telleverk og innebygd munnstykke samt en beskyttelseshette i plast.

Pakningsstørrelser:

- 1 trykkbeholder som gir 120 doser
- 2 trykkbeholdere som hver gir 120 doser

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Til apoteket:

Påfør dato for utlevering til pasienten på pakningen.

Sørg for at det er minst 3 måneder mellom utleveringsdato og utløpsdatoen som er trykt på pakningen.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

24-16254

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11.12.2024
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

23.12.2024