

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla 100 mikrogram/dose/6 mikrogram/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) 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 Indikasjoner

Astma

Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla er indisert til regelmessig behandling av astma når det er behov for et kombinasjonspreparat (inhalasjonskortikosteroid og langtidsvirkende beta₂-agonist):

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

Kols (kronisk obstruktiv lungesykdom)

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Astma

Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla skal ikke brukes til innledende behandling av astma. Dosen av hver av komponentene i Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla 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 Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla er karakterisert ved en fordeling av ekstra små partikler som gir en mer potent effekt enn formuleringer av beklometasondipropionat med fordeling der partikkelstørrelsen er større (100 mikrogram beklometasondipropionat med ekstra små partikler i Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla tilsvarer 250 mikrogram beklometasondipropionat i en formulering uten ekstra små partikler). Den totale daglige dosen av beklometasondipropionat som administreres med Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla 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 Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla. Dosen av beklometasondipropionat bør være lavere og det vil være nødvendig å justere dosen ut fra pasientens individuelle behov.

Det finnes to behandlingsregimer:

- A. Vedlikeholdsbehandling:** Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla tas som standard vedlikeholdsbehandling med en separat hurtigvirkende bronkodilator ved behov.
- B. Vedlikeholds- og anfallskuperende behandling:** Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla 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 for voksne som er 18 år og eldre:

Én eller to inhalasjoner to ganger daglig.

Maksimal daglig dose er 4 inhalasjoner.

B. Vedlikeholds- og anfallskuperende behandling

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

Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla vedlikeholds- og anfallskuperende behandling skal spesielt vurderes for pasienter:

- med ikke fullt kontrollert astma og med behov for anfallskuperende behandling
- som tidligere har hatt astmaeksaserbasjoner som har krevd medisinsk behandling

Tett oppfølging for doserelaterte bivirkninger er nødvendig hos pasienter som ofte tar et høyt antall doser med Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla ved behov.

Anbefalt dosering for voksne som er 18 år og eldre:

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

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

Maksimal daglig dose er 8 inhalasjoner.

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

Anbefalt dosering for 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 hos barn i alderen 5 til 11 år og ungdom i alderen 12 til 17 år er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Pasientene bør undersøkes regelmessig av lege slik at doseringen av Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla til enhver tid er optimal og kun endres etter medisinsk anbefaling. Dosen bør titreres til laveste dose som gir effektiv symptomkontroll. Når symptomkontroll opprettholdes med laveste anbefalte dose, kan neste skritt være å prøve inhalasjonskortikosteroider alene.

Pasientene bør rådes til å bruke Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla hver dag, også når de ikke har symptomer.

Kols

Anbefalt dosering for voksne som er 18 år og eldre:

To inhalasjoner to ganger daglig.

Spesielle pasientgrupper

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos eldre pasienter. Det er ingen tilgjengelige data på bruk av beklometasondipropionat/formoterol hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla 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 er inkludert i pakningsvedlegget.

Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla 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 som den skal. Etter at inhalatoren er testet for første gang, skal telleverket vise 120.

Bruk av inhalatoren

Dersom inhalatoren har vært utsatt for svært kalde omgivelser, skal pasienten varme den i hendene i noen minutter før bruk. Det må aldri brukes andre varmekilder til å varme inhalatoren.

Når det er mulig, bør pasienten stå eller sitte oppreist når han eller hun inhalerer.

1. Pasienten skal fjerne beskyttelseshetten fra munnstykket og sjekke at munnstykket er rent og fritt for støv og skitt eller andre fremmedlegemer.
2. Pasienten skal puste ut så langsomt og dypt som mulig.
3. Pasienten skal holde inhalatoren loddrett med beholderen 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 på beholderen 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 må ikke gjennomføre trinn 2-5 for raskt.

Etter bruk skal pasienten sette på beskyttelseshetten og sjekke telleverket.

Pasientene 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.

Dersom det kommer ut damp etter inhalasjonen, enten fra inhalatoren eller 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

Pasientene 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 beholderen fra inhalatoren og skal ikke bruke vann eller andre væsker til å rengjøre munnstykket.**

Pasienter som synes det er vanskelig å synkronisere aerosoldosering 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 (raske 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 må også utvises når Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla 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 forsiktig anbefales derfor ved alvorlig astma. Hypokalemi kan også forsterkes ved samtidig behandling med andre legemidler som kan indusere hypokalemi, som f.eks. 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 på grunn av risiko for hjerterytmier sørges for at Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla ikke administreres i minst 12 timer før oppstart med anestetika.

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

Behandlingen med Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla 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 trenger øyeblikkelig medisinsk utredning. Det bør vurderes om det er behov for å øke behandlingen med kortikosteroider, enten som inhalasjonssteroider eller peroral behandling, eller antibiotikabehandling ved mistanke om infeksjon.

Pasientene bør ikke starte med beklometasondipropionat/formoterol under en eksaserbasjon eller ved signifikant forverret eller akutt forverret astma. Alvorlige astmarelaterte bivirkninger og eksaserbasjoner kan oppstå under behandling med beklometasondipropionat/formoterol. Pasientene bør anmodes om å fortsette behandlingen, men samtidig rådføre seg med lege dersom astmasymptomene fortsatt ikke er under kontroll eller forverres etter oppstart av behandling med Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla.

Som med annen inhalasjonsterapi kan det oppstå paradoksal bronkospasme med økt hvesing og rask pust umiddelbart etter dosering. Dette bør behandles umiddelbart med en hurtigvirkende bronkodilator til inhalasjon. Behandling med Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla bør avbrytes umiddelbart, pasienten undersøkes og en annen behandling startes opp dersom det er nødvendig.

Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla bør ikke brukes som første behandling av astma.

Til behandling av akutte astmaanfall bør pasientene rådes til å ha sin hurtigvirkende bronkodilator tilgjengelig til enhver tid, enten beklometasondipropionat/formoterol (for pasienter som bruker beklometasondipropionat/formoterol som vedlikeholds- og anfallskuperende 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. Bruk av beklometasondipropionat/formoterol som anfallskuperende behandling skal tas ved astmasymptomer, men er ikke beregnet på regelmessig profylaktisk bruk, f.eks. før anstrengelse/trening. Til slik bruk bør det vurderes en separat hurtigvirkende bronkodilator.

Så snart astmasymptomene er under kontroll bør det overveies gradvis å redusere dosen av beklometasondipropionat/formoterol. Det er viktig å vurdere pasienten regelmessig under nedtrapping. Laveste effektive dose av Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla skal benyttes (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 den laveste dosen som gir effektiv kontroll av astmasymptomene.

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 den totale systemiske eksponeringen for formoterol og reduserer den systemiske eksponeringen for beklometason-17-monopropionat, mens det er en økning i 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 nevnte inhalasjonskammer.

Langvarig behandling av pasienter med høye doser av inhalasjonskortikosteroider kan resultere i 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 er blant annet traume, kirurgisk inngrep, infeksjon og enhver rask dosereduksjon. Karakteristiske symptomer er vage og kan omfatte anoreksi, magesmerter, vekttap, tretthet, 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 bytte til beklometasondipropionat/formoterol, spesielt ved svekket binyrebarkfunksjon pga. tidligere behandling med systemiske steroider.

Pasienter som overføres fra peroral til inhalasjonsbehandling med kortikosteroider kan fortsatt ha risiko for nedsatt binyrebarkfunksjon i en vesentlig periode. Pasienter som har hatt behov for behandling med høye kortikosteroider som øyeblikkelig hjelp eller som har fått langvarig behandling

eller 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

Det er observert økt forekomst av pneumoni, inkludert pneumoni som krever sykehusinnleggelse, hos kols-pasienter som bruker inhalasjonskortikosteroider. Noen studier viser økt risiko for pneumoni med økende steroiddose, men dette har ikke blitt endelig fastslått i alle studier. Det er ingen endelige kliniske bevis for at det finnes forskjeller i omfanget av risiko for pneumoni mellom de ulike kortikosteroidpreparatene til inhalasjon. Leger bør være oppmerksomme på mulig utvikling av pneumoni hos pasienter med kols, da kliniske symptomer på slike infeksjoner kan ligne symptomer på eksaserbasjoner ved kols. Risikofaktorer for pneumoni hos kols-pasienter inkluderer røyking, høy alder, lav kroppsmasseindeks (BMI) og alvorlig kols.

Pasientene bør informeres om at Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla inneholder små mengder etanol (ca. 7 mg per dose), men ved vanlige doser er mengden etanol ubetydelig og innebærer ingen risiko for pasientene.

Dette legemidlet inneholder 7 mg alkohol (etanol) i hver dose. Mengden alkohol i 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.

Pasientene 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

Det kan forekomme synsforstyrrelser 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, som f.eks. 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 metaboliseres svært raskt via esteraseenzymer.

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

Farmakodynamiske interaksjoner

Betablokkere (inkludert øyedråper) bør unngås av pasienter med astma. Dersom betablokkere administreres av nødvendige årsaker, vil effekten av formoterol blir 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, fenotiaziner, antihistaminer, monoaminoksidase(MAO)-hemmere og trisykliske antidepressiva kan forlenge QTc-intervallet og øke risikoen for ventrikkelarytmier.

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 føre til 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.

Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla inneholder en liten mengde etanol. Det finnes en teoretisk mulighet for interaksjon hos spesielt sensitive pasienter som bruker disulfiram eller metronidazol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

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

Graviditet

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

Det er ingen relevante kliniske data på 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 midler bør det utvises spesiell forsiktighet 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 under graviditet dersom den forventede nytten er større enn potensielle risikoer.

Amming

Det er ingen relevante kliniske data på 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 morsmelk, slik som andre kortikosteroider.

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

Administrasjon av beklometasondipropionat/formoterol til kvinner som ammer skal bare overveies dersom den forventede nytten er større enn potensielle risikoer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla inneholder beklometasondipropionat og formoterol, og samme type og alvorlighetsgrad av bivirkninger som er forbundet med hvert av virkestoffene, kan derfor forventes for kombinasjonen. Det foreligger ingen insidens for ytterligere bivirkninger etter samtidig administrasjon av de to virkestoffene.

Bivirkninger som er forbundet med beklometasondipropionat og formoterol administrert som en fast kombinasjon (beklometasondipropionat/formoterol) og som enkeltstående virkestoffer, er angitt nedenfor med følgende frekvenser: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($\leq 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Vanlige og mindre vanlige bivirkninger er hentet fra kliniske studier med astmapasienter og pasienter med kols.

Organklasse	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Faryngitt, candidainfeksjon i munnhulen, pneumoni* (hos kols-pasienter)	Vanlige
	Influenza, soppinfeksjon i munnhulen, candidainfeksjon 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, endret atferd (hovedsakelig hos barn)	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Tremor, svimmelhet	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Glaukom, katarakt	Svært sjeldne
	Tåkesyn (se også pkt. 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 mediastinum	Dysfoni	Vanlige
	Hoste, produktiv hoste, irrigasjon i svelget, akutt alvorlig astma	Mindre vanlige
	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	Svært sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier	Nefritt	Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Perifert ødem	Svært sjeldne
Undersøkelser	Økt C-reaktivt protein, økt blodplatetall, 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 beklometasondipropionat/formoterol i en pivotal klinisk studie med kols-pasienter. Andre bivirkninger observert med beklometasondipropionat/formoterol i kliniske studier på kols var redusert kortisol i blodet og atrieflimmer.

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

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

Bivirkninger som ofte er forbundet med administrasjon av beklometasondipropionat er: soppinfeksjon i munnhulen, candidainfeksjon i munnhulen, dysfoni, irritasjon i svelget.

Dysfoni og candidainfeksjon i munnhulen kan dempes ved å gurgle eller skylle munnen med vann eller pusse tennene etter bruk av preparatet. Symptomatisk candidainfeksjon kan behandles med topikale antimykotiske midler 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 beinmineraltetthet, 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.

Pediatrik populasjon

En 12-ukers studie som inkluderte ungdom med astma, viste at sikkerhetsprofilen for beklometasondipropionat/formoterol tilsvarte profilen for beklometasondipropionat gitt alene.

En eksperimentell pediatrik formulering av Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla med beklometasondipropionat og formoterol 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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Inhalerte doser av beklometasondipropionat/formoterol på opptil 12 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, ventrikkelarytmier, forlenget QTc-intervall, metabolsk acidose, hypokalemi, hyperglykemi.

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

Akutt inhalasjon av beklometasondipropionat ved doser langt 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

Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla inneholder beklometasondipropionat og formoterol. Disse to virkestoffene har ulike virkningsmekanismer. Som for andre kombinasjoner av inhalasjonssteroider 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 på 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 12 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 beklometasondipropionat/formoterol 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 vedlikeholds- og anfallskuperende behandling:

I en 48-ukers parallellgruppe-studie som inkluderte 1 701 astmapasienter, ble effekten av beklometasondipropionat/formoterol gitt som vedlikeholdsbehandling (1 inhalasjon 2 ganger daglig) og anfallskuperende behandling (opptil totalt 8 inhalasjoner per dag) sammenlignet med beklometasondipropionat/formoterol gitt som vedlikeholdsbehandling (1 inhalasjon 2 ganger daglig) pluss salbutamol brukt ved behov hos voksne pasienter med ukontrollert moderat til alvorlig astma. Resultatene viste at beklometasondipropionat/formoterol brukt som vedlikeholds- og anfallskuperende behandling signifikant forlenget tiden til første alvorlige anfall (*), sammenlignet med beklometasondipropionat/formoterol gitt som vedlikeholdsbehandling pluss salbutamol brukt ved behov ($p < 0,001$ for både ITT- og PP-populasjonen). Antall alvorlige astmaeksaserbasjoner per pasient/år var signifikant redusert i gruppen som fikk vedlikeholds- og anfallskuperende behandling, sammenlignet med gruppen som fikk salbutamol: henholdsvis 0,1476 og 0,2239 (statistisk signifikant reduksjon: $p < 0,001$). Pasienter i gruppen som fikk vedlikeholds- og anfallskuperende behandling med beklometasondipropionat/formoterol oppnådde klinisk signifikant forbedret astmakontroll. Gjennomsnittlig antall inhalasjoner/dag av anfallskuperende medisin og andelen pasienter som brukte anfallskuperende medisin minsket likt i begge gruppene.

Merk*: Alvorlige eksaserbasjoner ble definert som forverring av astma som resulterte i sykehusinnleggelse eller behandling på legevakst, eller førte til behov for systemiske steroider i mer enn 3 dager.

I en annen klinisk studie ga en enkelt dose med **beklometasondipropionat/formoterol 100/6 mikrogram** rask bronkodilatasjon og rask bedring fra dyspnésymptomer tilsvarende det som ble oppnådd med 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 100/6 mikrogram seg ikke å være overlegen sammenlignet med beklometasondipropionat som

monoterapi, verken med tanke på lungefunksjon (primær variabel: endring i PEF fra baseline, om morgenen før dosering), sekundære effektvariabler eller kliniske utfallsmål.

Bronkodilasjonseffekten av en enkelt dose av eksperimentell pediatrik formulering med beklometasondipropionat og formoterol 50/6 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 formoterol. Det ble demonstrert non-inferioritet for beklometasondipropionat/formoterol 50/6, sammenlignet med den uavhengige kombinasjonen med tanke på gjennomsnittlig FEV₁ evaluert for de 12 timene etter morgendosen, ettersom den 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.

Pediatrik formulering av beklometasondipropionat/formoterol 50/6 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 formoterol med tanke på lungefunksjon (primær variabel: endring i FEV₁ om morgenen før dosering).

Kols

I to 48-ukers studier ble effekt på lungefunksjon og eksaserbasjon (definert som behandling med orale steroider og/eller antibiotikakurer og/eller sykehusinnleggelse) hos pasienter med alvorlig kols (30 % < FEV₁ % < 50 %) undersøkt.

En pivotal studie viste en signifikant bedring i lungefunksjon (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 (antall 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 formoterol-gruppen, justert antall 0,72, $p < 0,001$) over en behandlingsperiode på 48 uker hos totalt 1 199 pasienter med alvorlig kols. I tillegg forlenget beklometasondipropionat/formoterol statistisk signifikant tiden til første eksaserbasjon, sammenlignet med formoterol. Fordelen ved beklometasondipropionat/formoterol sammenlignet med formoterol ble også bekreftet i form av antall eksaserbasjoner i undergrupper av pasienter som tar (omtrent 50 % i hver behandlingsgruppe) eller ikke tar tiotropiumbromid som samtidig behandling.

Den andre pivotale studien som var en trearmet, randomisert, parallellgruppe-studie med 718 pasienter, bekreftet fordelene ved beklometasondipropionat/formoterol sammenlignet med formoterol-behandling i form av endring i FEV₁ (før dosering) ved slutten av behandlingen (48 uker) og viste at beklometasondipropionat/formoterol var non-inferior sammenlignet med budesonid/formoterol i en fast dosekombinasjon etter samme parameter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

I en farmakokinetisk studie med friske personer behandlet med en enkeltdose beklometasondipropionat/formoterol i fast kombinasjon (4 inhalasjoner med 100/6 mikrogram) eller en enkeltdose med beklometasondipropionat KFK (4 inhalasjoner med 250 mikrogram) og formoterol HFA (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 beklometasondipropionat KFK uten ekstra små partikler alene.

For formoterol var maksimal plasmakonsentrasjon tilsvarende etter administrasjon av den faste eller den valgte kombinasjonen, og den systemiske eksponeringen var litt høyere etter administrasjon av beklometasondipropionat/formoterol enn av den valgte kombinasjonen.

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

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

En lungestudie utført på stabile kols-pasienter, friske frivillige og astmapasienter viste at i gjennomsnitt ble 33 % av den nominelle dosen deponert i lungene hos kols-pasienter, sammenlignet med 34 % hos friske frivillige og 31 % hos astmapasienter. Plasmaeksponeringer av beklometason-17-monopropionat og formoterol var sammenlignbare på tvers av de tre gruppene i et døgn etter inhalasjonen. Den totale eksponeringen av beklometasondipropionat var høyere hos kols-pasienter, sammenlignet med eksponering hos astmapasienter og friske frivillige.

Pediatrisk populasjon

En farmakokinetisk enkeltdosestudie (4 doser på 100/6 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 astmatiske ungdommer 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 punkttestimat for justert geometrisk gjennomsnitt for $C_{\max}$ for beklometason-17-monopropionat [B17MP] 84,38 %, 90 % KI 70,22; 101,38).

Når beklometasondipropionat/formoterol ble brukt sammen med inhalasjonskammer, økte maksimal plasmakonsentrasjon av formoterol med omtrent 68 %, sammenlignet med den uavhengige kombinasjonen (ratio punkttestimat 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 vist når inhalasjonskammer ikke ble brukt, mens 90 % KI for AUC_{0-t} var litt utenfor ekvivalensintervallet når inhalasjonskammer ble brukt (ratio punkttestimat for justert geometrisk gjennomsnitt 89,63 %, KI 79,93; 100,50).

Beklometasondipropionat/formoterol brukt 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.

En farmakokinetisk enkeltdosestudie viste at pediatrisk formulering av beklometasondipropionat/formoterol 50/6 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 50/6 i plasma, sammenlignet med den uavhengige kombinasjonen (ratio punkttestimat for justert

geometrisk gjennomsnitt for beklometason-17-monopropionat AUC_{0-4} : 81 %, 90 % KI 69,7; 94,8; C_{max} : 82 %, 90 % KI 70,1; 94,7). Total systemisk eksponering for formoterol (AUC_{0-4}) var lik som for den uavhengige kombinasjonen, mens C_{max} var litt lavere for beklometasondipropionat/formoterol 50/6, sammenlignet med den uavhengige kombinasjonen (ratio punkttestimat 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 kalt beklometason-17-monopropionat, som har en mer potent lokal antiinflammatorisk effekt sammenlignet med prodruget 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 svelget dose. Biotilgjengeligheten av beklometasondipropionat som svelges er ubetydelig, men presystemisk omdanning til beklometason-17-monopropionat resulterer imidlertid i at 41 % av dosen absorberes som den aktive metabolitten.

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

Absolutt biotilgjengelighet 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 middels høy.

Eliminasjon

Beklometasondipropionat utskilles hovedsakelig i feces, det meste som polare metabolitter. Renal utskillelse av beklometasondipropionat og metabolittene er ubetydelig. Den terminale halveringstiden 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 vil påvirke farmakokinetikken og sikkerhetsprofilen for beklometasondipropionat.

Fordi verken beklometasondipropionat eller metabolittene ble funnet i urinen, er det ikke forventet at den systemiske eksponeringen vil øke 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 bruk av en inhalator med tilmålt dose kan ligge i området 60-90 %. Minst 65 % av andelen som svelges absorberes fra mage-tarmkanalen. Maksimal plasmakonsentrasjon av uendret virkestoff nås innen 0,5-1 time etter peroral administrasjon. Plasmaproteinbinding 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. Eliminasjonshalveringstid etter peroral administrasjon er 2-3 timer. Absorpsjon 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 fenolhydroksyl-gruppen. Glukuronidsyrekonjugatet er inaktivt. Den andre viktige metabolismeveien involverer O-demetylering etterfulgt av konjugering ved fenol2'-hydroksyl-gruppen. Cytokrom P450-isoenzymene CYP2D6, CYP2C19 og CYP2C9 er involvert i O-demetyleringen av formoterol. Leveren ser ut til å være hovedsete for metabolisering. Formoterol hemmer ikke CYP450-enzymene ved terapeutisk relevante konsentrasjoner.

Eliminasjon

Den kumulative urinutskillelsen 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 10 timer. (R,R)- og (S,S)-enantiomerene utgjorde henholdsvis ca. 40 % og 60 % av uendret virkestoff 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 fremfor den andre etter gjentatt dosering.

Etter peroral administrasjon (40-80 mikrogram) ble 6-10 % av dosen gjenfunnet i urinen som uendret virkestoff 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 skilles ut i feces. Renal clearance av formoterol er 150 ml/min.

Spesielle populasjoner

Nedsatt lever-/nyrefunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisiteten som er observert i dyrestudier med beklometasondipropionat og formoterol, gitt i kombinasjon eller separat, var hovedsakelig effekter assosiert med overdreven farmakologisk aktivitet. Effektene er forbundet med den immunsuppressive aktiviteten 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 assosiert med redusert fertilitet hos hunnrotter 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 observert 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 drektighet 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 karsinogenitetsstudier for den foreslåtte kombinasjonen. Data fra dyrestudier med det enkelte virkestoffet tyder imidlertid på at det ikke er noen potensiell risiko for karsinogenitet hos mennesker.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Norfluran (HFA-134a)
Etanol, vannfri
Saltsyre

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

21 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Før utlevering til pasient:

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

Etter utlevering til pasient:

Oppbevares ved høyst 25 °C i maksimalt 3 måneder.

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

Inhalasjonsoppløsningen er fylt i en trykkbeholder av aluminium på 19 ml. 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 og annen håndtering

Til apoteket

Påfør dato for utlevering til pasienten på pakningen.

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

Destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Cipla Europe NV
De Keyserlei, 60C, Bus-1301, Antwerp, 2018 Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-14402

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. desember 2023

10. OPPDATERINGSDATO

25.02.2025