

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla 200 mikrogram/dose/6 mikrogram/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

200 mikrogram beklometasondipropionat og 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat. Dette tilsvarer en avgitt dose (dosen som kommer ut av inhalatoren) på 169,2 mikrogram beklometasondipropionat og 5,0 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 9 mg alkohol (etanol) per aktivering (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

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.

Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla er indisert til voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla er ikke beregnet 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 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 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 skal være lavere og det vil være nødvendig å justere dosen ut fra pasientens individuelle behov.

Anbefalt dosering til voksne som er 18 år og eldre

To inhalasjoner to ganger daglig.

Maksimal daglig dose er 4 inhalasjoner.

Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla 200 mikrogram/6 mikrogram skal kun brukes som vedlikeholdsbehandling. En lavere styrke (beklometasondipropionat/formoterol 100 mikrog/6 mikrog) er tilgjengelig for vedlikeholds- og akuttbehandling.

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

Pasienter bør undersøkes regelmessig av lege slik at doseringen av Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla holdes optimal og bare endres etter medisinsk anbefaling. Dosen bør titreres til laveste dose som gir effektiv symptomkontroll. Når langsiktig kontroll av symptomene opprettholdes med lavest anbefalte dose, kan neste skritt være å prøve inhalasjonskortikosteroider alene. Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla 200 mikrogram/6 mikrogram **skal ikke brukes som nedtrappingsbehandling, men** en lavere styrke av beklometasondipropionat-komponenten i samme inhalatoren er tilgjengelig for å trappe ned behandlingen (beklometasondipropionat/formoterol 100 mikrog/6 mikrog).

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

Anbefalt dosering til barn og ungdom under 18 år

Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla 200 mikrogram/6 mikrogram skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

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 administrering av legemidlet, bør en lege eller annet helsepersonell vise pasienten korrekt bruk av inhalatoren. 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 det en dose av legemidlet og telleverket teller ned med én. Pasienten 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 må ikke gjennomføre trinn 2-5 for raskt.

Etter bruk skal pasienten lukke inhalatoren med 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.

Dersom det kommer ut damp etter inhalasjonen, enten fra inhalatoren eller fra munnvikene, skal 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 beholderen 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 takarytmier (akselererte og/eller uregelmessige hjerteslag), idiopatisk subvalvulær aortastenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, iskemisk hjertesykdom, alvorlig hjertesvikt, alvorlig 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 Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla brukes hos 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 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 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 inhalasjonskortikosteroider eller peroral behandling, eller antibiotikabehandling ved mistanke om 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 Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla.

Som med annen inhalasjonsbehandling kan paradoksall bronkospasme oppstå med økt hvesing og rask pust umiddelbart etter dosering. Dette bør behandles umiddelbart med en hurtigvirkende bronkodilator til inhalasjon. Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla bør seponeres umiddelbart, pasienten undersøkes og en annen behandling startes opp hvis 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 hele tiden.

Pasientene bør minnes på å bruke beklometasondipropionat/formoterol daglig som forskrevet, selv om de ikke har symptomer.

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. Lavest effektive dose av beklometasondipropionat/formoterol skal brukes (en lavere styrke av beklometasondipropionat/formoterol 100 mikrogram/6 mikrogram er tilgjengelig, 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 beinmineralitet, 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 nevnte inhalasjonskammer.

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.

Pasienter bør informeres om at Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla inneholder en liten mengde etanol (ca. 9 mg per dose). Ved vanlige doser er derimot mengden etanol ubetydelig og innebærer ikke noen risiko for pasienten.

Dette legemidlet inneholder 9 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.

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 metaboliseres svært raskt via esteraseenzymer.

Beklometason er mindre avhengig av metabolisering 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 overvåkning er anbefalt ved bruk av slike legemidler.

Farmakodynamiske interaksjoner

Betaadrenerge blokkere kan svekke eller hemme effekten av formoterol.

Beklometasondipropionat/formoterol bør derfor ikke gis sammen med betaadrenerge blokkere (inkludert øyedråper) med mindre det finnes sterke grunner til det.

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 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 er 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 på rotter har høye doser av beklometasondipropionat i kombinasjonen blitt assosiert med redusert fertilitet hos hunndyr 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 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 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 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 skal bare overveies dersom den forventede nytten er større enn risikoen.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med beklometasondipropionat/formoterol skal avsluttes / avstås fra.

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 og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla 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.

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Faryngitt, candidiasis i munnhulen	Vanlige
	Influenza, soppiinfeksjon i munnhulen, orofaryngeal candidiasis, øsofageal candidiasis, vulvovaginal candidiasis, gastroenteritt, sinusitt, rhinitt, pneumoni*	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 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

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Karsykdommer	Hyperemi, flushing	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dysfoni	Vanlige
	Hoste, produktiv hoste, irritasjon i svelget, status asthmaticus, faryngealt erytem	Mindre vanlige
	Paradoksall bronkospasme	Sjeldne
	Dyspné, eksaserbasjon av astma	Svært sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, munntørrehet, dyspepsi, dysfagi, brennende følelse 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	Mindre vanlige
	Redusert blodtrykk	Sjeldne
	Redusert beintetthet	Svært sjeldne

* Ett relatert, ikke-alvorlig tilfelle av pneumoni ble rapportert av en pasient behandlet med beklometasondipropionat/formoterol 100 mikrogram/6 mikrogram i en pivotal klinisk studie med kols-pasienter. Andre bivirkninger som ble sett med beklometasondipropionat/formoterol 100 mikrogram/6 mikrogram i kliniske studier av 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, candidiasis i munnhulen, dysfoni, irritasjon i svelget.

Dysfoni og candidiasis kan lindres ved å gurgle eller skylle munnen med vann eller pusse tennene etter bruk av preparatet. Symptomatisk candidiasis kan behandles med topiske 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 beinmineraltetthet (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.

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, inhalasjonsmidler. Adrenergika i kombinasjon med kortikosteroider eller andre midler, ekskl. antikolinergika.

ATC-kode: R03A K08

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Beklometasondipropionat/Formoterol Cipla 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 for beklometasondipropionat/formoterol

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 100 mikrogram/6 mikrogram hydrofluoralkan (HFA) minst tilsvarende effekten av den uavhengige kombinasjonen av beklometasondipropionat og formoterol, og bedre enn effekten av beklometasondipropionat gitt alene.

Effekten av beklometasondipropionat/formoterol 200 mikrogram/6 mikrogram HFA, 2 inhalasjoner to ganger daglig, ble evaluert i en 12-ukers pivotal studie som sammenlignet effekten på lungefunksjonen med behandling med beklometasondipropionat som monoterapi hos astmapasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med tidligere behandling (høydose ICS eller middels dose med kombinasjoner av ICS + LABA). Studien viste overlegenhet for beklometasondipropionat/formoterol 200 mikrogram/6 mikrogram HFA sammenlignet med BDP HFA i form av endring fra baseline i gjennomsnittlig pre-dose morgen-PEF (justert gjennomsnittlig avvik på 18,53 liter).

I en 24-ukers pivotal studie ble sikkerhetsprofilen for beklometasondipropionat/formoterol 200 mikrogram/6 mikrogram HFA, 2 inhalasjoner to ganger daglig, sammenlignbar med godkjent fast dosekombinasjon (flutikason/salmeterol 500 mikrogram/50 mikrogram, 1 inhalasjon to ganger daglig). Ingen klinisk relevant effekt ble observert med beklometasondipropionat/formoterol 200 mikrogram/6 mikrogram HFA på HPA-aksen etter 6 måneders behandling. Studien viste at hverken beklometasondipropionat/formoterol 200 mikrogram/6 mikrogram eller godkjent fast dosekombinasjon var bedre enn monoterapi med beklometasondipropionat uten ekstra små partikler (2000 mikrogram/dag) når det gjaldt endring i morgen-FEV1 før administrering og prosentandel av hele dager uten astmasymptomer.

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 som fast kombinasjon (4 inhalasjoner med 100 mikrogram/6 mikrogram) eller en enkeltdose 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 dens maksimale 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.

En farmakokinetikkstudie med friske frivillige med aktivt kull-blokade viste at biotilgjengeligheten i lungene for beklometason-17-monopropionat i formuleringen beklometasondipropionat/formoterol 200 mikrogram/6 mikrogram er doseproporsjonal med den for styrken 100 mikrogram/6 mikrogram kun for AUC {gjennomsnittsforskillet mellom systemisk biotilgjengelighet i formuleringen 200 mikrogram/6 mikrogram og i styrken 100 mikrogram/6 mikrogram er lik 91,63 (90 % konfidensintervall: 83,79; 100,20)}. For formoterolfumarat er gjennomsnittsforskillet mellom systemisk biotilgjengelighet i formuleringen 200 mikrogram/6 mikrogram og i styrken 100 mikrogram/6 mikrogram på 86,15 (90 % konfidensintervall: 75,94; 97,74).

I en annen farmakokinetikk-studie med friske frivillige uten kull-blokade, viste den systemiske eksponeringen for beklometason-17-monopropionat i formuleringen beklometasondipropionat/formoterol 200 mikrogram/6 mikrogram seg å være doseproporsjonal med den for styrken 100 mikrogram/6 mikrogram {gjennomsnittsforskillet mellom systemisk biotilgjengelighet i formuleringen 200 mikrogram/6 mikrogram og i styrken 100 mikrogram/6 mikrogram var 89,2 (90 % konfidensintervall: 79,8; 99,7)}. Den totale systemiske eksponeringen for formoterolfumarat var uendret; {gjennomsnittsforskillet mellom systemisk biotilgjengelighet i formuleringen 200 mikrogram/6 mikrogram og i styrken 100 mikrogram/6 mikrogram var på 102,2 (90 % konfidensintervall: 90,4; 115,5)}.

Bruk av beklometasondipropionat/formoterol 200 mikrogram/6 mikrogram med AeroChamber Plus inhalasjonskammer økte tilførselen av beklometasondipropionats aktive metabolitt beklometason-17-monopropionat og formoterol til lungene med henholdsvis 25 % og 32 %, hos friske frivillige. Den totale systemiske eksponeringen var svakt redusert for beklometason -17-monopropionat (med 17 %) og formoterol (med 17 %) og økt for uendret beklometasondipropionat (med 54 %).

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 topikal antiinflammatorisk effekt sammenlignet med prodrugene 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 imidlertid 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 eliminering 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 time 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 eliminering 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 metabolsmeveien involverer direkte konjugering ved fenol-hydroksylgruppen. Glukuronidsyrekonjugatet er inaktivt. Den andre viktige metabolsmeveien involverer O-demetylering etterfulgt av konjugering ved fenol 2'-hydroksylgruppen. Cytokrom P450-isoenzymerne CYP2D6, CYP2C19 og CYP2C9 er involvert i O-demetyleringen av formoterol. Leveren ser ut til å være hovedsete for metabolsisering. 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 virkestoff hos friske personer. 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-/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 kvinner 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 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 HFA-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 (HFA-134a)
Etanol, vannfri
Saltsyre

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

21 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Før utlevering fra apotek:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-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 19 ml trykkbeholder av aluminium som er forseglet med en doseringsventil og tilpasset en inhalator av polypropylenplast med doseteller og innebygd munnstykke samt en beskyttelseshette av plast.

Pakningsstørrelser:

- 1 trykkbeholder med 120 doser
- 2 trykkbeholdere som hver inneholder 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 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

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-14548

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. februar 2024

10. OPPDATERINGSDATO

25.03.2025