

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aforbe 100/6 mikrogrammaa/annos, inhalaatiosumute, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi mitattu annos (laitteen annostelijasta ilman suukappaletta) sisältää: 100 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia. Tämä vastaa potilaan saamaa annosta (suukappale kiinnitettynä) 84,6 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 5,0 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää 6,9 milligrammaa alkoholia (vedetöntä etanolia) yhdessä annoksessa (laitteen annostelijasta ilman suukappaletta).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, liuos.
Väritöntä tai kellertävää liuosta.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Astma

Aforbe on tarkoitettu astman säännölliseen hoitoon, kun yhdistelmävalmisteen (inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen beeta2-agonistin) katsotaan sopivan potilaan hoitoon:

- jos potilaan tilaa ei saada riittävään hoitotasapainoon inhaloitavilla kortikosteroideilla ja tarvittaessa käytettävillä inhaloitavilla nopeavaikutteisilla beeta2-agonisteilla tai
- jos potilaan tila on jo riittävästi hallinnassa käytettäessä sekä inhaloitavia kortikosteroidivalmisteita että pitkävaikutteisia beeta2-agonisteja.

Keuhkohtaumatauti

Vaikea-asteisen keuhkohtaumataudin (FEV1 < 50 % ennakoidusta normaalista) ja aiempien toistuvien pahenemisjaksojen oireiden hoito, jos potilaalla on merkittäviä oireita säännöllisestä pitkävaikutteisesta keuhkoputkia avaavasta lääkähoidosta huolimatta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

ASTMA

Aforbe-valmistetta ei ole tarkoitettu astman hoidon aloittamiseen. Aforbe-valmisteen vaikuttavien aineiden annostus on yksilöllinen ja tulisi sovittaa sairauden vaikeusasteen mukaan. Tämä on huomioitava, kun hoitoa yhdistelmävalmisteella aloitetaan, mutta myös silloin, kun annostusta

muutetaan. Jos yksittäinen potilas tarvitsee hoitoa muunlaisella annosyhdistelmällä kuin yhdistelmävalmisteen sisältämät annokset, hänelle on määrättävä sopivat annokset beeta2-agonisteja ja/tai kortikosteroideja erillisinä inhalaatiovalmisteina.

Aforbe-valmisteen beklometasonidipropionaatin hiukkaskoko on erittäin hienojakoinen, jolloin teho on voimakkaampi kuin sellaisilla beklometasonidipropionaattikoostumuksilla, joiden hiukkaskoko ei ole yhtä hienojakoista (100 mikrogrammaa Aforbe-valmisteen erittäin hienojakoista beklometasonidipropionaattia vastaa 250 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia, jonka hiukkaskoko ei ole yhtä hienojakoista). Sen vuoksi Aforbe-valmistetta käytettäessä beklometasonidipropionaatin kokonaisvuorokausiannoksen on oltava pienempi kuin sellaisen beklometasonidipropionaattivalmisteen annostus, jonka koostumus ei ole yhtä hienojakoista.

Tämä on huomioitava, jos potilas siirtyy Aforbe-valmisteen käyttöön sellaisesta beklometasonidipropionaattivalmisteesta, jonka koostumus ei ole yhtä hienojakoista. Beklometasonidipropionaattiannosta on tällöin pienennettävä ja muutettava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan.

Valmisteen kaksi hoitotapaa:

- A.** Ylläpitohoito: Aforbe-valmistetta käytetään säännölliseen ylläpitohoitoon erillisen nopeavaikutteisen tarvittaessa käytettävän keuhkoputkia avaavan lääkkeen kanssa.
- B.** Ylläpitohoito ja käyttö tarvittaessa: Aforbe-valmistetta käytetään säännölliseen ylläpitohoitoon sekä tarvittaessa astmaoireisiin.

A. Ylläpitohoito:

Potilasta on neuvottava pitämään erillinen nopeavaikutteinen keuhkoputkia avaava lääke aina saatavilla.

Annossuositus vähintään 18-vuotiaille aikuisille:

Yksi tai kaksi inhalaatiota kaksi kertaa vuorokaudessa. Enimmäisvuorokausiannos on 4 inhalaatiota.

B. Ylläpitohoito ja käyttö tarvittaessa:

Potilas ottaa päivittäisen ylläpitoannoksen Aforbe-valmistetta ja lisäksi tarvittaessa Aforbe-valmistetta astmaoireisiin. Potilasta on neuvottava pitämään Aforbe aina saatavilla astmaoireiden varalta.

Aforbe-valmisteen ylläpitohoitoa ja käyttöä tarvittaessa on harkittava erityisesti potilaille, joilla:

- astma on huonossa hoitotasapainossa ja jotka tarvitsevat usein oirelääkettä
- on aiemmin ollut lääkehoitoa vaativia astman pahenemisvaiheita.

Potilaita, jotka käyttävät toistuvasti suuria määriä Aforbe-valmistetta tarpeen mukaan, on seurattava tarkkaan annoksesta riippuvien haittavaikutusten varalta.

Annossuositus vähintään 18-vuotiaille aikuisille:

Suosittelu ylläpitoannos on 1 inhalaatio kahdesti vuorokaudessa (toinen aamulla ja toinen illalla).

Potilaan tulisi ottaa 1 lisäinhalaatio tarvittaessa oireiden pahentuessa. Jos oireet jatkuvat vielä muutaman minuutin jälkeen, potilaan tulisi ottaa toinen lisäinhalaatio.

Suurin vuorokausiannos on 8 inhalaatiota.

Potilaita, jotka tarvitsevat oirelääkettä useasti vuorokaudessa, kehoitetaan ottamaan yhteyttä lääkäriin astman ja ylläpito-hoidon uudelleenarviointia varten

Annossuositus lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille:

Beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti-valmisteiden turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa oleva tieto Aforbe-valmisteesta 5–11-vuotiaiden lasten ja 12–17-vuotiaiden nuorten hoidossa on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta sen perusteella ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Lääkärin on arvioitava potilaan tilaa säännöllisesti, jotta Aforbe-annostus pysyy optimaalisena ja annosta tulee muuttua vain lääkärin suosituksesta. Annos on titrattava pienimpään mahdolliseen annokseen, jolla oireet saadaan pysymään tehokkaasti hallinnassa. Kun oireet on saatu hallintaan pienimmällä suositellulla annoksella, seuraavaksi voidaan kokeilla hoitoa yksinään käytettävällä inhaloitavalla kortikosteroidilla.

Potilasta on neuvottava käyttämään Aforbe-hoitoa päivittäin, vaikka hänellä ei esiintyisikään oireita.

KEUHKOAHTAUMATAUTI

Vähintään 18-vuotiaiden aikuisten annossuosituksset:

Kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa.

E erityiset potilasryhmät:

Iäkkäiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Aforbe-valmisteiden käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ei ole tietoa (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Inhalaatioon.

Jotta voidaan varmistaa lääkevalmisteiden oikea käyttö, lääkärin tai muun hoitoalan ammattilaisen on näytettävä potilaalle, miten inhalaatio otetaan oikein. Inhalaatioannostelijaa on käytettävä oikein, jotta hoito onnistuu. Potilasta on kehoitettava lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan selosteessa annettuja ohjeita.

Aforbe-inhalaatioannostelijan etuosassa on laskuri, josta näkyy jäljellä olevien annosten lukumäärä. 120 annosta sisältävää säiliötä painettaessa säiliöstä vapautuu aina yksi sumuteannos ja laskurin lukema pienenee yhdellä, mutta inhalaattorissa jäljellä olevien sumuteannosten määrä ilmoitetaan laskuri-ikkunassa käyttämällä yksikkönä 20:tä annosta (esim. 120, 100, 80 jne.). Potilasta on neuvottava varomaan pudottamasta inhalaattoria, koska tällöin laskurin lukema voi pienentyä.

Inhalaattorin testaaminen

Ennen kuin inhalaattoria käytetään ensimmäistä kertaa, potilaan on sumutettava kolme painallusta ilmaan, ja jos inhalaattoria ei ole käytetty 14 päivään tai pidempään, potilaan on sumutettava yksi painallus ilmaan. Näin voidaan varmistaa, että inhalaattori toimii oikein. Ensimmäisen testauskerran jälkeen laskurin lukeman pitää olla 120.

Potilaan on aina kun mahdollista istuttava tai seistävä pystyasennossa ottaessaan inhalaatiota inhalaattorista.

Inhalaattorin käyttö:

1. Suokappaleen suojus poistetaan ja tarkistetaan, että suokappale on puhdas eikä siinä ole pölyä, likaa tai muita vierasaineita.
2. Hengitetään ulos mahdollisimman hitaasti ja syvään.

3. Säiliötä pidetään pystysuorassa runko-osa ylöspäin ja huulet asetetaan suukappaleen ympärille kuitenkin purematta sitä.
4. Samaan aikaan hengitetään suun kautta sisään hitaasti ja syvään. Heti sisäänhengityksen aloittamisen jälkeen painetaan inhalaattorin yläosaa, mikä vapauttaa yhden sumuteannoksen.
5. Hengitystä pidätetään niin pitkään kuin mahdollista ja lopuksi inhalaattori poistetaan suusta ja hengitetään hitaasti ulos, ei kuitenkaan inhalaattorin kautta.

Jos potilas tarvitsee vielä sumuteannoksen, hänen on pidettävä inhalaattoria pystysuorassa noin puolen minuutin ajan ja toistettava vaiheet 2–5.

TÄRKEÄÄ: potilas ei saa tehdä vaiheita 2–5 liian nopeasti.

Käytön jälkeen potilaan pitää asettaa suukappaleen suojus takaisin paikoilleen ja tarkistaa annoslaskuri.

Potilasta on neuvottava hankkimaan uusi inhalaattori, kun annoslaskurin lukema on 20. Nykyisen inhalaattorin käyttö on lopetettava, kun laskurin lukema on 0, koska on mahdollista, että jäljellä olevissa sumuteannoksissa ei ole täyden annoksen verran lääkettä.

Jos potilas huomaa inhalaation jälkeen sumua joko inhalaattorissa tai suunpielissä, lääkkeenottovaiheet toistetaan kohdasta 2 lähtien.

Jos potilaan kädet ovat heikot, hänen saattaa olla helpompi pidellä inhalaattoria kaksin käsin. Tällöin etusormet asetetaan inhalaattorin säiliön päälle ja molemmat peukalot inhalaattorin pohjan alle.

Potilaan on huuhdeltava suu tai kurlattava kurkku vedellä tai harjattava hampaat inhalaation ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Puhdistaminen

Potilasta on kehoitettava lukemaan inhalaattorin puhdistusohjeet pakkausselosteesta huolellisesti. Inhalaattori puhdistetaan säännöllisesti poistamalla suukappaleen suojus ja pyyhkimällä suukappaleen sisä- ja ulkopuoli kuivalla kankaalla. Säiliötä ei saa poistaa annostelijasta eikä suukappaleen puhdistamiseen saa käyttää vettä eikä muita nesteitä.

Jos potilaalla on vaikeuksia ajoittaa annoksen vapauttaminen ja sisäänhengitys, hän voi käyttää AeroChamber Plus -tilajatketta. Lääkäriin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan on opastettava potilaalle laitteen ja tilajatkkeen oikea käyttötapa ja puhdistaminen, ja potilaan lääkkeenottotekniikka on tarkistettava, jotta varmistetaan inhaloitavan lääkkeen optimaalinen pääsy keuhkoihin. Potilasta voi auttaa lääkkeen ottaminen AeroChamber Plus -tilajatkkeen kautta yhtäjaksoisella hitaalla ja syvällä hengityksellä pitämättä taukoa annoksen vapauttamisen ja sisäänhengityksen välillä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Aforbe-valmistetta on käytettävä varoen (mikä saattaa merkitä potilaan tilan seurantaan), jos potilaalla on sydämen rytmihäiriöitä, etenkin kolmannen asteen eteis-kammiokatkos ja takyarytmiaa (sydämenlyöntien kiihtymistä ja/tai epäsäännöllisyyttä), idiopaattinen subvalvulaarinen aortan ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia, vaikea sydäntauti (etenkin akuutti sydäninfarkti), iskeeminen sydänsairaus, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, ahtauttava verisuonitauti (etenkin arterioskleroosi), verenpainetauti ja aneurysma.

Potilaan hoidossa on oltava varovainen myös, jos hänellä tiedetään tai epäillään olevan joko synnynnäistä tai lääkehoidosta johtuvaa QT-ajan pitenemistä ($QTc > 0,44$ sekuntia). Myös formoteroli saattaa pidentää QT-aikaa.

Aforbe-hoidossa on oltava varovainen myös, jos potilaalla on kilpirauhasen liikatoimintaa, diabetes mellitus, feokromosytooma tai hoitamaton hypokalemia.

Hoidosta beeta2-agonisteilla saattaa aiheutua mahdollisesti vakava hypokalemia. Vaikeaa astmaa sairastavien hoidossa on oltava erityisen varovainen, koska hypoksia saattaa voimistaa tällaista vaikutusta. Myös samanaikainen hoito muilla hypokalemiaa mahdollisesti aiheuttavilla lääkevalmisteilla, esim. ksantiinjohdannaisilla, steroideilla ja diureeteilla, voi voimistaa hypokalemiaa (ks. kohta 4.5). Huonossa hoitotasapainossa olevan astman hoidossa suositellaan varovaisuutta silloin, kun potilas saattaa käyttää kohtauslääkkeinä useita keuhkoputkia laajentavia lääkkeitä. Seerumin kaliumarvojen seuranta suositellaan tällaisissa tilanteissa.

Formoterolin käyttö inhalaationa saattaa suurentaa verensokeriarvoja. Sen vuoksi diabeetikkojen verensokeriarvoja on seurattava tarkoin.

Jos potilaalle suunnitellaan anestesiaa halogenoiduilla anesteeteilla, on varmistettava, ettei Aforbe-valmistetta anneta vähintään 12 tuntiin ennen anestesian aloittamista, koska siitä aiheutuu sydämen rytmihäiriöiden riski.

Aforbe-valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on aktiivinen tai piilevä keuhkotuberkuloosi tai hengitysteiden sieni- tai virusinfektio.

Aforbe-valmisteen käytön lopettamista äkillisesti suositellaan välttämään.

Jos hoito ei potilaan mielestä tehoa, hänen on käännyttävä lääkärin puoleen. Keuhkoputkia laajentavien lääkeaineiden lisääntyvä käyttö kohtauslääkkeenä viittaa siihen, että perussairaus pahenee ja astman hoitoa on syytä arvioida uudelleen. Astman tai keuhkohtaumataudin hoitotasapainon äkillinen ja etenevä heikkeneminen saattaa olla henkeä uhkaava ja potilaan tila on arvioitava kiireellisesti. Inhaloitavien tai suun kautta otettavien kortikosteroidien annoksen suurentamista tai antibioottihoitoa on harkittava, jos epäillään infektiota.

Potilaille ei saa aloittaa Aforbe-hoitoa sairauden pahenemisvaiheen aikana eikä silloin, jos astma pahenee huomattavasti tai äkillisesti. Aforbe-hoidon aikana voi esiintyä vakavia astmaan liittyviä haittavaikutuksia ja sairauden pahenemista. Potilasta on kehoitettava jatkamaan hoitoa mutta hakeutumaan lääkärin vastaanotolle, jos astman oireita ei saada hallintaan tai ne pahenevat Aforbe-hoidon aloittamisen jälkeen.

Paradoksisia bronkospasmeja saattaa esiintyä, jolloin hengityksen vinkuminen tai hengenahdistus lisääntyvät heti lääkkeen ottamisen jälkeen. Tällainen on hoidettava heti nopeavaikutteisella inhaloitavalla keuhkoputkia laajentavalla lääkkeellä. Aforbe-valmisteen käyttö on lopetettava heti, potilaan tila arvioitava ja tarvittaessa aloitettava toisen hoitovaihtoehdon käyttö.

Aforbe-valmistetta ei saa käyttää astman hoidon aloitukseen.

Potilaan on syytä pitää nopeavaikutteinen keuhkoputkia avaava lääke aina varalla akuuttien astmakohtausten hoitoon, joko Aforbe (potilailla, jotka käyttävät Aforbe-valmistetta ylläpitohoitoon ja tarvittaessa käyttöön) tai erillinen nopeavaikutteinen keuhkoputkia avaava lääke (potilailla, jotka käyttävät Aforbe-valmistetta ainoastaan ylläpitohoitoon).

Potilasta on muistutettava käyttämään Aforbe-hoitoa päivittäin, vaikka oireita ei esiintyisikään. Aforbe-valmistetta tulee ottaa astmaoireisiin tarvittaessa, mutta sitä ei ole tarkoitettu säännölliseen ehkäisevään käyttöön esim. ennen rasiitusta. Tällaiseen käyttöön tulee harkita erillistä nopeavaikutteista keuhkoputkia avaavaa lääkettä.

Kun astman oireet on saatu hallintaan, Aforbe-annoksen pienentämistä vähitellen voidaan harkita. Potilaan tilan säännöllinen seuraaminen on tärkeää, kun annostusta pienennetään. Pienintä tehokasta Aforbe-annosta on käytettävä (ks. kohta 4.2).

Inhaloitavien kortikosteroidien käytön yhteydessä voi esiintyä systeemisiä vaikutuksia etenkin, jos potilaalle määrätään pitkäkestoinen hoito suurilla annoksilla. Tällaisten vaikutusten esiintyminen on huomattavasti epätodennäköisempää inhaloitavien kortikosteroidien kuin suun kautta otettavien kortikosteroidien käytön yhteydessä. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat: Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän tyyppiset piirteet, lisämunuaisen toiminnan estyminen, luuntiheyden väheneminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, kaihi ja glaukooma sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla). Sen vuoksi on tärkeää, että potilaan tilaa seurataan säännöllisesti ja inhaloitava kortikosteroidiannos pienennetään mahdollisimman pieneksi, jolla astma kuitenkin pysyy tehokkaasti hallinnassa.

Kerta-annoksen farmakokineettiset tiedot (ks. kohta 5.2) ovat osoittaneet, että käytettäessä beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti-valmistetta AeroChamber Plus -tilajatkkeen kanssa verrattuna käyttöön tavanomaisen annostelijan kanssa formoterolin systeeminen kokonaisaltistus ei suurene, ja beklometasoni-17-monopropionaatin systeeminen altistus pienenee. Keuhkoista systeemiseen verenkiertoon siirtyvän muuttumattoman beklometasonidipropionaatin määrä puolestaan suurenee. Koska kuitenkin yhteenlaskettu systeeminen kokonaisaltistus beklometasonidipropionaatille ja sen aktiiviselle metaboliitille ei muutu, beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti-valmisteen käyttö tämän tilajatkkeen kanssa ei suurena systeemisten vaikutusten riskiä.

Potilaan pitkäkestoinen hoito suurilla inhaloitavien kortikosteroidien annoksilla voi johtaa lisämunuaisen toiminnan estymiseen ja akuuttiin lisämunuaiskriisiin. Jos alle 16-vuotias lapsi käyttää/inhaloi suurempia annoksia kuin beklometasonidipropionaatin suositusannokset, hänellä tällainen riski saattaa olla erityisen suuri. Akuutin lisämunuaiskriisin laukaisevia tekijöitä voivat olla trauma, leikkaus, infektio tai annoksen nopea pienentäminen. Esiintyvät oireet ovat tavallisesti epämääräisiä ja niitä voivat olla ruokahaluttomuus, vatsakipu, painon lasku, väsymys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, tajunnantason aleneminen, hypoglykemia ja kouristukset. Systeemisten kortikosteroidien lisäämistä hoitoon on harkittava stressitilanteiden tai suunniteltujen leikkausten yhteydessä.

Potilaan hoidon vaihtamisessa Aforbe-hoitoon on oltava varovainen etenkin, jos on syytä epäillä, että lisämunuaisen toiminta on heikentynyt aiemman systeemisen steroidihoidon seurauksena.

Suun kautta otettavista kortikosteroideista inhaloitavien kortikosteroidien käyttöön siirtyvillä lisämunuaisreservi saattaa pysyä heikentyneenä huomattavan pitkään. Jos potilas on aiemmin tarvinnut suuria kortikosteroidiannoksia kohtaushoitona tai on saanut pitkään hoitoa suurilla inhaloitavilla kortikosteroidiannoksilla, myös hänellä saattaa olla tällainen riski. Tällaiset reservien heikkenemisen jäännösvaikutukset on huomioitava aina stressiä aiheuttavissa hätätilanteissa ja suunniteltujen toimenpiteiden yhteydessä, ja asianmukaisen kortikosteroidihoidon aloittamista on harkittava. Lisämunuaisen toiminnan heikkenemisen vaikeusaste saattaa vaatia erikoislääkärin konsultaatiota ennen suunniteltuja toimenpiteitä.

Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

Inhaloitavia kortikosteroideja saavilla keuhkohtaumatautipotilailla on havaittu keuhkokuumeen ilmaantuvuuden lisääntymistä, myös sairaalahoitoa vaativaa keuhkokuumetta. Keuhkokuumeriskin kasvusta steroidiannoksen kasvun myötä on jonkin verran näyttöä, mutta tätä ei ole voitu varmasti osoittaa kaikissa tutkimuksissa. Luotettavaa näyttöä keuhkokuumeriskin suuruuden luokansisäisistä eroista eri inhaloitavien kortikosteroidivalmisteiden välillä ei ole. Lääkärien on seurattava keuhkohtaumatautipotilaiden tilaa valppaasti keuhkokuumeen mahdollisen kehittymisen varalta, sillä näiden infektioiden kliiniset piirteet ovat samankaltaisia keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheen

oireiden kanssa. Keuhkohtaumatautipotilailla keuhkokuumeen riskitekijöitä ovat mm. tupakoinnin jatkuminen, korkea ikä, alhainen painoindeksi ja vaikea keuhkohtaumatauti.

Potilaita on neuvottava huuhtelemaan suu tai kurlaamaan kurkku vedellä tai harjaamaan hampaat hänelle määrätyn inhalaatioannoksen ottamisen jälkeen, jotta suun ja nielun Candida-infektion vaaraa voidaan pienentää.

Aforbe sisältää 7 mg alkoholia (etanolia) per yksi annos (54,18 mg). Alkoholimäärä 58,14 mg:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 174 mg:aa (0,22 ml) olutta tai 58 mg:aa (0,07 ml) viiniä. Tämä lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

Näköhäiriö

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Beklometasonidipropinaatti metaboloituu esteraasientsyymien välityksellä hyvin nopeasti. Beklometasoni on vähemmän riippuvainen CYP3A-välitteisestä metaboliasta kuin jotkin muut kortikosteroidit, ja yleensä ottaen yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä; systeemisten vaikutusten mahdollisuutta ei voida kuitenkaan poissulkea samanaikaisessa käytössä voimakkaiden CYP3A:n estäjien (kuten ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa, ja siksi varovaisuus ja asianmukainen seuranta on suositeltavaa tällaisten aineiden käytössä.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Astmapotilaiden on vältettävä beetasalpaajien käyttämistä (myös silmätippoina). Jos beetasalpaajia joudutaan pakottavista syistä käyttämään, formoterolin vaikutus vähenee tai kumoutuu.

Beeta-adrenergisten lääkeaineiden samanaikaisella käytöllä saattaa toisaalta olla additiivisia vaikutuksia. Hoidossa on siksi oltava varovainen, jos samanaikaisesti formoterolin kanssa määrätään teofylliiniä tai muita beeta-adrenergisia lääkkeitä.

Samanaikainen hoito kinidiinillä, disopyramidilla, prokaiinamidilla, fentiatsiineilla, antihistamiineilla, MAO:n estäjillä tai trisyklisillä masennuslääkkeillä saattaa pidentää QT-aikaa ja lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden vaaraa.

Lisäksi L-dopa, L-tyroksiini, oksitosiini ja alkoholi voivat heikentää sydämen beeta2-sympatomimeettien sietokykyä.

Samanaikainen hoito MAO:n estäjillä, myös sellaisilla lääkeaineilla, joiden ominaisuudet ovat samankaltaiset, kuten furatsolidoni ja prokarbatsiini, voi edistää hypertensiivisten reaktioiden ilmaantumista.

Potilaan rytmihäiriöiden riski on suurentunut, jos hänelle annetaan hoidon aikana anestesia halogenoiduilla hiilivety-yhdisteillä.

Samanaikainen hoito ksantiinjohdannaisilla, steroideilla tai diureeteilla saattaa voimistaa beeta2-agonistien mahdollisia hypokaleemisia vaikutuksia (ks. kohta 4.4). Hypokaleemia voi lisätä alttiutta sydämen rytmihäiriöille, jos potilas saa hoitoa digitaalisglykosideilla.

Aforbe sisältää pienen määrän etanolia. Jos potilas on erityisen herkkä ja saa hoitoa disulfiraamilla tai metronidatsolilla, on olemassa teoreettinen yhteisvaikutusten riski.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ponneaineen HFA-134a turvallisuudesta tai käytöstä ihmisen raskauden tai imetyksen aikana ei ole kokemusta eikä näyttöä. Eläinkokeet HFA-134a:n vaikutuksesta lisääntymiseen sekä alkion ja sikiön kehitykseen eivät kuitenkaan ole viitanneet kliinisesti merkityksellisiin haittavaikutuksiin.

Hedelmällisyys

Tietoja ihmisistä ei ole. Rotilla tehdyissä eläinkokeissa suurten beklometasonidipropionaattiannosten käyttöön yhdistelmähoidossa liittyi naaraan hedelmällisyyden heikkenemistä sekä alkiotoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Ei ole olemassa oleellisia kliinisiä tietoja Aforbe-valmisteiden käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet beklometasonidipropionaatin ja formoterolin yhdistelmällä osoittavat reproduktiivista toksisuutta suurella systeemisellä altistuksella (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Koska beeta2-sympatomimeettisillä lääkeaineilla on tokolyttisiä vaikutuksia, valmisteiden käytössä on oltava erityisen varovainen synnytyksen lähestyessä. Formoterolin käyttöä ei suositella raskauden aikana, etenkin raskauden loppuvaiheissa tai synnytyksen aikana, jos saatavilla on toinen (turvallisempi) hoitovaihtoehto.

Aforbe-inhalaatiosumutetta tulisi käyttää raskauden aikana vain, jos hoidosta odotettavat hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat.

Imetys

Ei ole olemassa oleellisia kliinisiä tietoja Aforbe-valmisteiden käytöstä ihmisellä imetyksen aikana.

Vaikka eläinkokeista saatuja tietoja ei ole, beklometasonidipropionaatin voidaan olettaa erittyvän maitoon muiden kortikosteroidien tavoin.

Vaikka formoterolin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoa, sitä on havaittu imettävien eläinten maidossa.

Aforbe-valmisteiden antamista imettäville äideille tulisi harkita vain, jos hoidosta odotettavat hyödyt ovat sen mahdollisia haittoja suuremmat.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Aforbe-valmisteella ei todennäköisesti ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Koska Aforbe sisältää beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattidihydraattia, haittavaikutusten voidaan odottaa olevan tyypiltään ja vaikeusasteeltaan sellaisia, joita on havaittu käytettäessä näitä yhdisteitä erikseen. Kun näitä kahta yhdistettä on annettu samanaikaisesti, muita haittavaikutuksia ei ole havaittu esiintyneen.

Beklometasonidipropionaatin ja formoterolin kiinteän yhdistelmän käyttöön liittyvät haittavaikutukset, samoin kuin näillä yhdisteillä erikseen käytettynä esiintyneet haittavaikutukset, esitetään seuraavassa elinjärjestelmittäin.

Esiintyvyys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Yleiset ja melko harvinaiset haittatapahtumat perustuvat astmaa ja keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Infektiot	Nielutulehdus, sammas, keuhkokuume* (keuhkohtaumatautipotilailla)	Yleiset
	Influenssa, suun sieni-infektio, suunielun kandidiaasi, ruokatorven kandidiaasi, ulkosynnyttimien ja emättimen kandidiaasi, gastroenteriitti, sinuiitti, nuha	Melko harvinaiset
Veri ja imukudos	Granulosytopenia	Melko harvinaiset
	Trombosytopenia	Hyvin harvinaiset
Immuunijärjestelmä	Allerginen ihotulehdus	Melko harvinaiset
	Yliherkkyysoireet, kuten punoitus, huulten, kasvojen, silmien ja nielun turvotus	Hyvin harvinaiset
Umpieritys	Lisämunuaisen toiminnan estyminen	Hyvin harvinaiset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia, hyperglykemia	Melko harvinaiset
Psyykkiset häiriöt	Levottomuus	Melko harvinaiset
	Psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masennus, aggressiivisuus, käytöshäiriöt (erityisesti lapsilla)	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Yleiset
	Vapina, heitehuimaus	Melko harvinaiset
Silmät	Glaukooma, kaihi	Hyvin harvinaiset
	Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Korvatorven tulehdus	Melko harvinaiset
Sydän	Sydämentykytys, EKG:ssä havaittava korjatun QT-ajan piteneminen, EKG-muutokset, takykardia, takyarytmia, eteisvärinä*	Melko harvinaiset
	Kammioeräiset lisälyönnit, rasisrintakipu (angina pectoris)	Harvinaiset
Verisuonisto	Hyperemia, kasvojen ja kaulan punoitus	Melko harvinaiset
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dysfonia	Yleiset
	Yskä, limaa irrottava yskä, kurkun ärsytys, astmakriisi	Melko harvinaiset
	Paradoksinen bronkospasmi	Harvinaiset
	Hengenahdistus, astman paheneminen	Hyvin harvinaiset
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, suun kuivuminen, ruoansulatushäiriöt, nielemishäiriöt, polton tunne huulissa, pahoinvointi, makuhäiriö	Melko harvinaiset
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina, ihottuma, liihakoihi, nokkosihottuma	Melko harvinaiset
	Angioedeema	Harvinaiset
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristelut, lihassärky	Melko harvinaiset
	Lasten ja nuorten kasvun hidastuminen	Hyvin harvinaiset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaistulehdus	Harvinaiset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Perifeerinen ödeema	Hyvin harvinaiset
Tutkimukset	CRP-arvojen suureneminen, verihiutaleiden määrän lisääntyminen, vapaiden rasvahappojen määrän lisääntyminen, veren insuliinipitoisuuden suureneminen, veren ketoaineiden määrän lisääntyminen, veren kortisolipitoisuuden pieneneminen*	Melko harvinaiset
	Verenpaineen kohoaminen, verenpaineen aleneminen	Harvinaiset
	Luuntiheyden väheneminen	Hyvin harvinaiset

* Keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla tehdyssä pivotaalitutkimuksessa yhdellä beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti-hoitoa saaneella potilaalla raportoitiin hoitoon liittyvä keuhkokuume, joka ei ollut vakava. Muita keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla tehdyssä pivotaalitutkimuksessa beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti-hoitoa saaneilla potilailla havaittuja haittavaikutuksia olivat veren kortisolipitoisuuden pieneneminen ja eteisvärinä.

Muiden inhaloitavien valmisteiden tavoin paradoksisia bronkospasmeja saattaa esiintyä (ks. kohta 4.4).

Formoterolin käytön yhteydessä tyypillisesti havaittavia haittavaikutuksia ovat:

hypokalemia, päänsärky, vapina, sydämentykytys, yskä, lihasten kouristelu ja QTc-ajan piteneminen.

Beklometasonidipropionaatin käyttöön tyypillisesti liittyviä haittavaikutuksia ovat:

suun sieninfektiot, suun kandidiaasi, dysfonia, kurkun ärsytys.

Dysfoniaa ja kandidiaasia voidaan lievittää kurlaamalla kurkku tai huuhtelemalla suu vedellä tai harjaamalla hampaat valmisteiden käytön jälkeen. Oireista kandidiaasia voidaan hoitaa paikallisesti käytettävillä sienilääkkeillä, kun beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti-hoitoa samalla jatketaan.

Inhaloitavien kortikosteroidien (esim. beklometasonidipropionaatin) systeemisiä vaikutuksia voi ilmaantua erityisesti käytettäessä suuria annoksia pitkäkestoisesti. Tällaisia vaikutuksia voivat olla lisämunuaisten toiminnan estyminen, luuntiheyden väheneminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, kaihi ja glaukooma (ks. myös 4.4).

Yliherkkyysoireita, kuten ihottumaa, nokkosihottumaa, kutinaa, ihon punoitusta sekä silmien, kasvojen, huulten ja kurkun turvotusta, voi myös ilmaantua.

12 viikon pituisessa tutkimuksessa, johon osallistui astmaa sairastavia nuoria potilaita, beklometasonidipropionaatin ja formoterolifumaraatin turvallisuusprofiili ei eronnut beklometasonidipropionaattimonoterapian turvallisuusprofiilista.

12 viikon pituisessa hoitajaksossa, jossa 5–11-vuotiaille astmaa sairastaville lapsille annettiin 50 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattia/annos sisältävää pediatrialle potilaille tarkoitettua beklometasonidipropionaatti-formoterolifumaraatti-tutkimusvalmistetta, valmisteiden turvallisuusprofiilin osoitettiin olevan samankaltainen kuin

myyntiluvallisten markkinoilla olevien formoterolin ja beklometasonidipropionaatin turvallisuusprofiilit näitä yhdisteitä erikseen käytettyinä.

Kun tätä samaa pediatrialle potilaille tarkoitettua, beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattia 50/6 mikrogrammaa sisältävää valmistetta annettiin astmaa sairastaville 5–11-vuotiaille lapsille 2 viikon ajan, valmisteen ei kuitenkaan voitu osoittaa olevan vähintään samanveroinen (non-inferior) markkinoilla olevien formoterolin ja beklometasonidipropionaatin vapaan yhdistelmän kanssa jalkojen hidastuneen kasvunopeuden osalta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Astmapotilailla tehdyissä tutkimuksissa on annettu beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti-inhalaatiosumutetta enintään kaksitoista kumulatiivista sumutuskertaa (beklometasonidipropionaatin kokonaisannos 1 200 mikrogrammaa, formoterolin 72 mikrogrammaa). Kumulatiivinen hoito ei aiheuttanut poikkeavuuksia elintoimintoihin eikä vakavia tai vaikeita haittavaikutuksia havaittu.

Liialliset formoteroliannokset voivat johtaa beeta2-adrenergisten agonistien tyypillisiin vaikutuksiin: pahoinvointi, oksentelu, päänsärky, vapina, uneliaisuus, sydämentykytys, takykardia, kammioperäiset rytmihäiriöt, QTc-ajan piteneminen, metabolinen asidoosi, hypokalemia, hyperglykemia.

Formoteroliyliannostuksen yhteydessä on annettava elintoimintoja tukevaa ja oireenmukaista hoitoa. Vakavat tapaukset edellyttävät sairaalahoitoa. Kardioselektiivisten beeta-adrenergisten salpaajien käyttöä voidaan myös harkita, mutta vain erityistä varovaisuutta noudattaen, koska beeta-adrenergisten salpaajien käyttö voi edistää bronkospasmien ilmaantumista. Seerumin kaliumarvoja on seurattava.

Suositusannoksia suurempien beklometasonidipropionaattiannosten akuutti inhaloiminen voi johtaa lisämunuaisen toiminnan ohimenevään estymiseen. Tämä ei vaadi hätätoimenpiteitä, koska lisämunuaisen toiminta korjaantuu muutamassa päivässä, mikä voidaan todeta plasman kortisolipitoisuuden määrittäyksillä. Näiden potilaiden hoitoa jatketaan annoksilla, jotka riittävät pitämään astman riittävästi hoitotasapainossa.

Inhaloitavan beklometasonidipropionaatin krooninen yliannostus: lisämunuaisen toiminnan estymisen riski (ks. kohta 4.4). Lisämunuaisreservien seuraaminen on tarpeen. Hoitoa jatketaan annoksilla, jotka riittävät pitämään astman riittävästi hoitotasapainossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ahtauttavien hengitystiesairauksien lääkkeet, adrenergiset inhalaatiot, adrenergiset lääkeaineet yhd. valmisteinä kortikosteroidien tai muiden lääkeaineiden kanssa, antikolinergit pois lukien
ATC-koodi: R03 AK08

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Aforbe sisältää beklometasonidipropionaattia ja formoterolia. Näiden vaikuttavien aineiden vaikutusmekanismi on erilainen. Muiden inhaloitavien kortikosteroidien ja beeta2-agonistien yhdistelmien tavoin astman pahenemisvaiheiden vähenemisessä havaitaan additiivinen vaikutus.

Beklometasonidipropionaatti

Suositteluna annoksina inhalaationa annetulla beklometasonidipropionaatilla on anti-inflammatorinen glukokortikoidivaikutus keuhkoihin, minkä seurauksena astman oireet lievittyvät ja pahenemisvaiheet vähenevät. Inhalaationa annetulla beklometasonidipropionaatilla on vähemmän haittavaikutuksia kuin systeemisesti annetuilla kortikosteroideilla.

Formoteroli

Formoteroli on selektiivinen beeta2-adrenerginen agonisti, joka relaksoi korjaantuvaa hengitysteitä aiheuttavaa sairautta sairastavien potilaiden keuhkoputkien sileää lihasta. Keuhkoputkia laajentava vaikutus alkaa nopeasti, 1–3 minuutin kuluessa inhalaation ottamisesta, ja vaikutus kestää 12 tuntia kerta-annoksen ottamisen jälkeen.

ASTMA

Beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti-valmisteen kliininen teho ylläpito- ja tarvittaessa käytettäessä

Aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa formoterolin lisääminen beklometasonidipropionaattihoitoon lievitti astman oireita ja paransi keuhkojen toimintaa sekä vähensi pahenemisjaksoja. Beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti-inhalaatiosumutteen vaikutusta keuhkojen toimintaan selvittäneessä 24 viikon mittaisessa tutkimuksessa beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti-valmiste oli vähintään yhtä tehokas kuin beklometasonidipropionaatin ja formoterolin vapaa yhdistelmä, ja teho oli parempi kuin beklometasonidipropionaatin yksinään käytettynä.

Beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti-valmisteen kliininen teho ylläpito- ja tarvittaessa käytettäessä

1 701 astmapotilasta osallistui 48 viikkoa kestäväseen rinnakkaisryhmätutkimukseen. Beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti-valmisteen tehoa ylläpito- ja tarvittaessa käytettäessä (enintään yhteensä 8 inhalaatiota vuorokaudessa) verrattiin beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti-valmisteen tehoon ylläpito- ja tarvittaessa käytettävän salbutamolien kanssa aikuisilla potilailla, joilla oli huonossa hoitotasapainossa oleva keskivaikea tai vaikea astma. Tulokset osoittivat, että ylläpito- ja tarvittaessa käytetty beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti pidensi merkittävästi ensimmäiseen vaikeaan astman pahenemiseen (*) kuluvaan aikaan verrattuna beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti-valmisteen ylläpito- ja tarvittaessa käytettävän salbutamolien kanssa ($p < 0,001$ sekä ITT- että PP-populaatioissa). Vaikeiden astman pahenemisvaiheiden määrä (potilasta kohti vuodessa) oli merkittävästi pienempi ylläpito- ja tarvittaessa -ryhmässä (0,1476) verrattuna salbutamoliryhmään (0,2239) (tilastollisesti merkittävä vähenemä: $p < 0,001$). Potilaat, jotka käyttivät beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti-valmistettä ylläpito- ja tarvittaessa, saavuttivat kliinisesti merkittävästi paremman astman hoitotasapainon. Sekä kohtauslääkkeenä käytettyjen inhalaatioiden keskimääräinen määrä vuorokaudessa että kohtauslääkettä käyttävien potilaiden osuus vähenivät kummassakin ryhmässä samalla tavalla.

Huom*: pahenemisen katsottiin olevan vaikeaa, kun astma paheni niin, että potilas tarvitsi hoitoa sairaalassa tai ensiapuasemalla tai paheneminen edellytti yli 3 vuorokauden kestoista systeemistä steroidihoitoa.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti-valmisteen kerta-annos sai aikaan nopean keuhkoputkia laajentavan vaikutuksen ja yhtä nopean hengenahdistuksen oireiden lievittymisen kuin 200 mikrogrammaa/annos salbutamolia astmaatikoille, kun keuhkoputkien supistuksen aikaansaamiseen käytettiin metakoliinialtistusta.

Pediatriset potilaat

12 viikon pituisessa tutkimuksessa, johon osallistui astmaa sairastavia nuoria potilaita, beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattia 100/6 mikrogrammaa sisältävä valmiste ei ollut beklometasonidipropionaattimonoterapiaa tehokkaampi keuhkotoiminnan parametrien (ensisijainen muuttuja: aamulla ennen lääkannosta mitatun PEF-arvon muutos lähtötilanteesta), toissijaisten tehomuuttujien eikä kliinisten tulosmittarien suhteen.

Kerta-annos pediatrialle potilaille tarkoitettua beklometasonidipropionaatti-formoterolifumaraatti-tutkimusvalmistetta, joka sisälsi 50 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattia per annos, annettiin Aerochamber Plus -tilajatkkeen kautta astmaa sairastaville 5–11-vuotiaille lapsille, ja sen keuhkoputkia laajentavaa vaikutusta verrattiin markkinoilla olevien beklometasonidipropionaatin ja formoterolifumaraatin vapaan yhdistelmän vaikutukseen. Beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattia 50/6 mikrogrammaa sisältävän valmisteen osoitettiin olevan vähintään samanveroinen (non-inferior) vapaan yhdistelmän kanssa 12 tuntia aamuannoksen jälkeen mitatun FEV₁:n keskiarvon perusteella (95 %:n luottamusvälin alarajan korjattu keskimääräinen ero oli -0,047 l, suurempi kuin ennalta suunniteltu samanveroisuuden raja-arvo, joka oli -0,1 l).

12 viikon pituisessa hoitajaksossa, jossa pediatrialle potilaille tarkoitettua beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattia 50/6 mikrogrammaa per annos sisältävää valmistetta annettiin Aerochamber Plus -tilajatkkeen kautta astmaa sairastaville 5–11-vuotiaille potilaille, ei voitu osoittaa valmisteen paremmuutta beklometasonidipropionaattimonoterapiaan nähden eikä valmisteen samanveroisuutta (non-inferiority) beklometasonidipropionaatin ja formoterolifumaraatin vapaan yhdistelmän kanssa keuhkotoiminnan parametrien perusteella (ensisijainen muuttuja: aamulla ennen lääkannosta mitatun FEV₁-arvon muutos).

KEUHKOAHTAUMATAUTI

Kahdessa 48 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa selvitettiin vaikutuksia vaikea-asteista keuhkoahautautia (30 % < FEV₁ % < 50 %) sairastavien potilaiden keuhkojen toimintaan ja pahenemisvaiheiden (määriteltiin suun kautta otettaviksi steroidikuureiksi ja/tai antibioottikuureiksi ja/tai sairaalahoitajaksoiksi) esiintyvyyteen.

Yhdessä pivotaalitutkimuksessa todettiin 12 viikon hoidon jälkeen sekä jokaisen hoitopaikassa käynnin yhteydessä koko hoitajakson (48 viikkoa) ajan keuhkojen toiminnan merkittävä paraneminen (ensisijainen päätetapahtuma: FEV₁-muutos ennen annoksen ottamista) verrattuna formoteroliin (korjattu keskimääräinen ero beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti-hoidon ja formoterolin välillä: 69 ml). Tutkimuksessa osoitettiin, että pahenemisvaiheiden keskimääräinen lukumäärä potilasta kohden vuodessa (pahenemisvaiheiden lukumäärä, toinen ensisijainen päätetapahtuma) väheni beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti-hoidon yhteydessä tilastollisesti merkitsevästi verrattuna formoterolihoitoon (korjattu keskimääräinen esiintyvyys 0,80 verrattuna 1,12:een formoteroliryhmässä, korjattu suhde 0,72, p < 0,001) yhteensä 1 199 vaikeaa keuhkoahautautia sairastavan potilaan 48 viikon hoitajakson aikana.

Beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti pidensi lisäksi aikaa ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen tilastollisesti merkitsevästi formoteroliin verrattuna. Alkuperäislääkkeen paremmuus formoteroliin verrattuna varmistettiin myös pahenemisvaiheiden esiintyvyyden suhteen potilaiden osajoukoissa, jotka käyttivät (noin 50 % kussakin hoitoryhmässä) tai eivät käyttäneet tiotropiumbromidia samanaikaisesti.

Toisessa pivotaalitutkimuksessa, joka oli 718 potilaasta muodostetuilla kolmella potilasryhmällä toteutettu satunnaistettu rinnakkaisryhmätutkimus, varmistettiin hoidon päättyessä (48 viikkoa) beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti-hoidon paremmuus formoterolihoitoon nähden FEV₁-muutoksen suhteen ennen annosta ja osoitettiin

beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti-hoidon vertailukelpoisuus (non-inferiority) budesonidia ja formoterolia sisältävän kiinteäannoksisen yhdistelmävalmisteen suhteen samojen muuttujien perusteella.

5.2 Farmakokineetiikka

Kiinteänä yhdistelmänä beklometasonidipropionaattia ja formoterolia vaikuttavana aineina sisältävän valmisteen systeemistä altistusta on verrattu näihin aineosiin erikseen käytettynä.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa tutkimushenkilöt saivat kerta-annoksen kiinteäannoksista beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti-yhdistelmävalmistetta (neljä 100/6 mikrogramman annosta) tai kerta-annoksen beklometasonidipropionaattia (kloorifluorihiiilivety) (neljä 250 mikrogramman annosta) ja formoterolia (HFA) (neljä 6 mikrogramman annosta), beklometasonidipropionaatin pääasiallisen metaboliitin (beklometasoni-17-monopropionaatin) AUC-arvo oli 35 % ja plasman huippupitoisuus oli 19 % pienempi kiinteäannoksisen yhdistelmävalmisteen yhteydessä kuin käytettäessä vähemmän hienojakoista beklometasonidipropionaattivalmistetta (kloorifluorihiiilivety). Imeytyminen oli sitä vastoin nopeampaa (0,5 h vs. 2 h) kiinteäannoksisen yhdistelmävalmisteen käytön yhteydessä kuin käytettäessä vähemmän hienojakoista beklometasonidipropionaattivalmistetta (kloorifluorihiiilivety) yksinään.

Formoterolin plasman huippupitoisuus oli samankaltainen kiinteäannoksisen tai vapaa-annoksisen yhdistelmän annon jälkeen, ja systeeminen altistus oli hieman suurempi beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti-valmisteen annon jälkeen kuin vapaa-annoksisen yhdistelmän käytön jälkeen.

Beklometasonidipropionaatin ja formoterolin välillä ei osoitettu farmakokineettisiä eikä farmakodynaamisia (systeemisiä) yhteisvaikutuksia.

AeroChamber Plus -tilajatkkeen käyttö lisäsi terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa keuhkoihin kulkeutuneen beklometasonidipropionaatin aktiivisen metaboliitin beklometasoni-17-monopropionaatin määrää 41 %:lla ja formoterolin määrää 45 %:lla tavanomaiseen annostelijaan verrattuna. Formoterolin systeeminen kokonaisaltistus ei muuttunut, beklometasoni-17-monopropionaatin väheni 10 %:lla ja muuttumattoman beklometasonidipropionaatin systeeminen kokonaisaltistus suureni.

Hoitotasapainossa olevaa keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla, terveillä vapaaehtoisilla ja astmapotilailla tehty keuhkodepositiotutkimus osoitti, että keskimäärin 33 % nimellisannoksesta kulkeutui keuhkohtaumatautia sairastavien potilaiden keuhkoihin verrattuna 34 %:iin terveillä tutkittavilla ja 31 %:iin astmapotilailla. Beklometasoni-17-monopropionaatin ja formoterolin altistus plasmassa oli verrannollinen kaikissa kolmessa ryhmässä inhalaation jälkeisten 24 tunnin ajan. Kokonaisaltistus beklometasonidipropionaatille oli keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla suurempi verrattuna astmapotilaiden ja terveiden vapaaehtoisten altistukseen.

Pediatriset potilaat

Kerta-annosten farmakokineetiikkaa arvioineessa tutkimuksessa (neljä 100/6 mikrogramman annosta) beklometasonidipropionaatti-formoterolifumaraatti-valmisteen ei osoitettu olevan biologisesti samanarvoinen erittäin hienojakoisen beklometasonidipropionaatin ja formoterolin vapaan yhdistelmän kanssa astmaa sairastaville 12–17-vuotiaille nuorille annettaessa. Tulokset olivat samanlaiset AeroChamber Plus -tilajatketta käyttäen ja ilman kyseistä tilajatketta.

Jos tilajatketta ei käytetty, saatavissa oleva tieto viittaa siihen, että inhaloitavan kortikosteroidin huippupitoisuus plasmassa on beklometasonidipropionaatti-formoterolifumaraatti-valmistetta käytettäessä matalampi kuin vapaata yhdistelmää käytettäessä (piste-estimaatti beklometasoni-17-monopropionaatin [B17MP] C_{max}-arvojen korjattujen geometrinen keskiarvojen suhteelle 84,38 %; 90 % CI: 70,22; 101,38).

Kun beklometasonidipropionaatti-formoterolifumaraatti-valmistetta käytettiin tilajatkkeen kanssa, formoterolin huippupitoisuus plasmassa suureni noin 68 %:lla vapaaseen yhdistelmään verrattuna (piste-estimaatti C_{max}-arvojen korjattujen geometrinen keskiarvojen suhteelle 168,41; 90 % CI: 138,2; 205,2). Näiden erojen kliinistä merkitystä pitkäaikaiskäytössä ei tunneta.

Formoterolin systeeminen kokonaisaltistus (AUC_{0-t}) oli samanarvoinen kuin vapaan yhdistelmän systeeminen kokonaisaltistus riippumatta riitä, käytettiinkö tilajatketta. Beklometasoni-17-monopropionaatin osalta samanarvoisuus osoitettiin vain, kun tilajatketta ei käytetty. Sen sijaan tilajatketta käytettäessä AUC_{0-t}:n 90 %:n luottamusväli oli hiukan samanarvoisuusväliasteikon ulkopuolella (piste-estimaatti korjattujen geometrinen keskiarvojen suhteelle 89,63 %; CI: 79,93; 100,50).

Kun beklometasonidipropionaatti-formoterolifumaraatti-valmistetta käytettiin ilman tilajatketta, nuorten kohdalla beklometasoni-17-monopropionaatin systeeminen kokonaisaltistus (AUC_{0-t}) oli matalampi ja vastaavasti formoterolin systeeminen kokonaisaltistus (AUC_{0-t}) oli samanarvoinen kuin aikuisilla todetut arvot. Tämän lisäksi molempien yhdisteiden keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) olivat nuorten kohdalla matalammat kuin aikuisilla todetut arvot.

Kerta-annosten farmakokinetiikkaa arvioineessa tutkimuksessa, jossa astmaa sairastaville 5–11-vuotiaille lapsille annettiin pediatrialle potilaille tarkoitettua beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattia 50/6 mikrogrammaa per annos sisältävää tutkimusvalmistetta Aerochamber Plus -tilajatkkeen kautta, valmisteen ei osoitettu olevan biologisesti samanarvoinen beklometasonidipropionaatin ja formoterolin vapaan yhdistelmän kanssa. Tutkimustulokset osoittavat, että inhaloitavan kortikosteroidin AUC_{0-t}-arvo ja huippupitoisuus plasmassa olivat beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattia 50/6 mikrogrammaa sisältävää valmistetta käytettäessä matalammat kuin vapaata yhdistelmää käytettäessä (piste-estimaatti beklometasoni-17-monopropionaatin AUC_{0-t}-arvojen korjattujen geometrinen keskiarvojen suhteelle 81 %; 90 % CI: 69,7; 94,8; ja C_{max}-arvojen korjattujen geometrinen keskiarvojen suhteelle 82 %; 90 % CI: 70,1; 94,7). Formoterolin systeeminen kokonaisaltistus (AUC_{0-t}) oli samanarvoinen kuin vapaan yhdistelmän systeeminen kokonaisaltistus. Sen sijaan C_{max}-arvo oli beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattia 50/6 mikrogrammaa sisältävää valmistetta käytettäessä hiukan matalampi kuin vapaata yhdistelmää käytettäessä (piste-estimaatti korjattujen geometrinen keskiarvojen suhteelle 92 %; 90 % CI: 78; 108).

Beklometasonidipropionaatti

Beklometasonidipropionaatti on aihiolääke, jonka affiniteetti glukokortikoideja sitoviin reseptoreihin on heikko. Se hydrolysoituu esteraasientsyymien välityksellä aktiiviseksi metaboliitiksi, beklometasoni-17-monopropionaatiksi, jolla on voimakkaampi paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus kuin aihiolääke beklometasonidipropionaatilla.

Imeytyminen, jakautuminen ja biotransformaatio

Inhaloitu beklometasonidipropionaatti imeytyy nopeasti keuhkoista. Ennen imeytymistä se muuntuu useimmissa kudoksissa esiintyvän esteraasientsyymien välityksellä laajasti aktiiviseksi metaboliitiksi, beklometasoni-17-monopropionaatiksi. Aktiivisen metaboliitin systeeminen hyötyosuus on seurausta imeytymisestä keuhkoista (36 %) ja niellyn annoksen jälkeen imeytymisestä ruoansulatuselimistöstä. Niellyn beklometasonidipropionaatin hyötyosuus on kuitenkin merkityksettömän pieni. Presysteemisen beklometasoni-17-monopropionaatiksi muuntumisen seurauksena 41 % annoksesta imeytyy aktiivisena metaboliittina.

Systeeminen altistus suurenee inhaloidun annoksen suurenemisen myötä lähes lineaarisesti.

Inhalaationjälkeinen absoluuttinen hyötyosuus on noin 2 % (nimellinen annos muuttumatonta beklometasonidipropionaattia) ja 62 % (nimellinen annos beklometasoni-17-monopropionaattia). Kun valmistetta annetaan laskimoon, beklometasonidipropionaatille ja sen aktiiviselle metaboliitille on luonteenaista suuri puhdistuma plasmasta (beklometasonidipropionaatin puhdistuma 150 l/h ja

aktiivisen metaboliitin puhdistuma 120 l/h), beklometasonidipropionaatin pieni jakaantumistilavuus (20 l) vakaassa tilassa ja aktiivisen metaboliitin suurempi jakaantumistilavuus (424 l) kudoksiin.

Sitoutuminen plasman proteiineihin on kohtalaisen voimakasta.

Eliminaatio

Beklometasonidipropionaatin pääasiallinen eliminaatioreitti on erittyminen polaarisisina metaboliitteina ulosteisiin. Beklometasonidipropionaatin ja sen metaboliittien eliminoituminen munuaisten kautta on hyvin vähäistä. Beklometasonidipropionaatin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on 0,5 tuntia ja beklometasoni-17-monopropionaatin 2,7 tuntia.

Erityispopulaatioryhmät

Beklometasonidipropionaatin farmakokinetiikkaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavissa ei ole tutkittu. Koska beklometasonidipropionaatti kuitenkin metaboloituu suolistonesteissä, seerumissa, keuhkoissa ja maksassa esiintyvien esteraasientsyymien välityksellä hyvin nopeasti polaariseemmiksi aineenvaihduntatuotteiksi, beklometasoni-21-monopropionaatiksi, beklometasoni-17-monopropionaatiksi ja beklometasoniksi, maksan vajaatoiminnalla ei odoteta olevan beklometasonidipropionaatin farmakokinetiikkaa ja turvallisuusprofiilia muuttavia vaikutuksia.

Koska beklometasonidipropionaattia tai sen metaboliitteja ei havaittu virtsassa, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien systeemisen altistuksen ei odoteta suurentuvan.

Formoteroli

Imeytyminen ja jakautuminen

Inhalaationa otettu formoteroli imeytyy sekä keuhkoista että ruoansulatuselimistöstä. Inhalaationa otetun annoksen jälkeen niellyn lääkkeen osuus on 60–90 %, kun käytetään mitatun annoksen antavaa annostelijaa (metered dose inhaler, MDI). Vähintään 65 % niellystä osuudesta imeytyy ruoansulatuselimistöstä. Muuttumattoman lääkkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–1 tunnin kuluessa suun kautta tapahtuvan annon jälkeen. Formoterolista sitoutuu plasman proteiineihin 61–64 %, josta 34 % sitoutuu albumiiniin. Sitoutuminen ei saturoitunut hoitoannoksista saatavien pitoisuuksien yhteydessä. Suun kautta annettuna eliminaation puoliintumisaikasi on määritelty 2–3 tuntia. Formoterolin imeytyminen on lineaarista, kun inhalaationa otettu formoterolifumaraattiannos on 12–96 µg.

Biotransformaatio

Formoteroli metaboloituu laajasti, ja tärkein metaboliareitti on suora konjugoituminen fenolihydroksyyliiryhmän avulla. Glukuronidihappokonjugaatti on inaktiivinen. Toinen tärkeä metaboliareitti on O-demetylaatio, jonka jälkeen tapahtuu konjugoituminen fenoli-2'-hydroksyyliiryhmän avulla. Sytokromi P450 -isoentsyymit CYP2D6, CYP2C19 ja CYP2C9 osallistuvat formoterolin O-demetylaatioon. Maksa vaikuttaa olevan pääasiallinen metaboliareitti. Formoteroli ei estä CYP450-entsyymejä hoidon kannalta merkityksellisillä pitoisuuksilla.

Eliminaatio

Jauheinhalaattorista saatavan formoterolikerta-annoksen inhaloinnin jälkeen kumulatiivinen erittyminen virtsan kautta suureni lineaarisesti annoksilla 12–96 µg. Annoksesta erittyi muuttumattomana keskimäärin 8 % ja kokonaisformoteroliannoksesta 25 %. Plasmassa esiintyvien pitoisuuksien mittaukset osoittivat, että 12 terveen vapaaehtoisen otettua inhalaationa kerta-annoksen 120 µg, keskimääräinen terminaalisen eliminaation puoliintumisaika oli 10 tuntia. Virtsaan erittyneestä muuttumattomasta lääkeaineesta 40 % oli (R,R)-enantiomeeria ja 60 % (S,S)-enantiomeeria. Näiden kahden enantiomeerin suhteellinen osuus pysyi muuttumattomana tutkittujen annosten yhteydessä, eikä näyttöä ollut siitä, että toinen enantiomeeri kumuloituisi suhteellisesti enemmän kuin toinen toistuvan annon jälkeen.

Kun valmistetta annettiin terveille vapaaehtoisille suun kautta (40–80 µg), annoksesta 6–10 % havaittiin virtsassa muuttumattomana vaikuttavana aineena ja enintään 8 % annoksesta havaittiin glukuronidimuodossa.

Yhteensä 67 % suun kautta annetusta formoteroliannoksesta erittyy virtsaan (pääasiassa metaboliitteina) ja loput ulosteisiin. Formoterolin munuaispuhdistuma on 150 ml/min.

Erityispotilasryhmät

Maksan/munuaisten vajaatoiminta: Formoterolin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Formoteroli eliminoituu kuitenkin pääasiassa maksametabolian kautta, joten vaikea-asteista maksakirroosia sairastavien potilaiden altistuksen oletetaan olevan suurempi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Erikseen ja yhdistelmänä annetulla beklometasonidipropionaatilla ja formoterolilla tehdyissä eläinkokeissa havaittu toksisuus ilmeni lähinnä farmakologisten vaikutusten korostumisena. Ne liittyvät beklometasonidipropionaatin immunosuppressiiviseen vaikutukseen ja formoterolin käyttöön liittyviin tunnettuihin, lähinnä koirilla esiintyviin, sydän- ja verisuonivaikutuksiin. Annettaessa valmistetta yhdistelmänä toksisuuden lisääntymistä ei havaittu eikä odottamattomia löydöksiä todettu.

Rotilla tehdyt reproduktiotutkimukset viittasivat valmisteen annosriippuvaisiin vaikutuksiin. Yhdistelmän käyttöön liittyi naaraan hedelmällisyyden heikkenemistä sekä alkioon ja sikiöön kohdistuvaa toksisuutta. Tiineille eläimille annettujen suurten kortikosteroidiannosten tiedetään aiheuttavan poikkeavuuksia sikiön kehitykseen, kuten suolakihalkiota ja kohdunsisäisen kehityksen hidastumista. Beklometasonidipropionaatin ja formoterolin yhdistelmän käytön yhteydessä havaitut vaikutukset aiheutuivat todennäköisesti beklometasonidipropionaatista. Tällaisia vaikutuksia havaittiin vain suurella systeemisellä altistuksella aktiiviselle metaboliitille beklometasoni-17-monopropionaatille (200-kertainen pitoisuus potilaiden plasman odotettuihin pitoisuuksiin verrattuna). Lisäksi tiineyden ja synnytyksen pitkittymistä esiintyi enemmän. Tämä vaikutus liittyi eläinkokeiden perusteella todettuihin beeta2-sympatomimeettien tokolytyttisiin vaikutuksiin. Tällaisia vaikutuksia havaittiin, kun emon plasman formoterolipitoisuus oli pienempi kuin beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti-hoitoa saavien odotetut pitoisuudet.

Beklometasonidipropionaatin ja formoterolin yhdistelmällä tehdyt genotoksisuustutkimukset eivät viitanneet siihen, että valmisteella olisi mutageenisia vaikutuksia. Tällä yhdistelmällä ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Näillä aineosilla erikseen tehdyt eläinkokeet eivät viittaa karsinogeenisuuden riskiin ihmisellä.

Prekliiniset tiedot CFC-yhdisteitä sisältämättömästä ponneaineesta HFA-134a eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten perusteella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli, vedetön
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Maleiinihappo
Norfluraani (HFA-134a)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

21 kuukautta.

Kesto aika ennen lääkkeen toimittamista apteekista potilaalle: 18 kuukautta.

Kesto aika avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.

6.4 Säilytys

Yksittäispakkaus, jossa 120 annosta

Ennen lääkkeen toimittamista apteekista potilaalle:

Säilytä pystyasennossa jääkaapissa (2 °C – 8 °C) enintään 18 kuukautta.

Valmisteen apteekista potilaalle toimittamisen jälkeen:

Säilytä alle 25 °C enintään 3 kuukautta.

Kerrannaispakkaus, jossa 2 säiliötä (molemmissa 120 annosta)

Ennen lääkkeen toimittamista apteekista potilaalle:

Säilytä pystyasennossa jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Valmisteen apteekista potilaalle toimittamisen jälkeen:

Potilaalle on kerrottava, että molemmat säiliöt pitää säilyttää pystyasennossa jääkaapissa (2 °C – 8 °C) ennen käyttöön ottamista.

Kun säiliö otetaan jääkaapista ja avataan käyttöä varten, voi sitä säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) ja käyttää enintään 3 kuukauden ajan tai pakkauksen kotelossa ja etiketissä mainittuun viimeiseen käyttöpäivämäärään saakka, sen mukaan kumpi täytyy ensin.

Säiliö sisältää paineistettua nestettä. Ei saa altistaa 50 °C ylitäville lämpötiloille. Säiliötä ei saa puhkaista.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskootti)

Lääkevalmiste on pakattu fluorihilipolymeroinnilla (FCP) käsiteltyyn alumiinisäiliöön, joka on suljettu annoksen mittaavalla venttiilillä. Säiliö on valkoisen muoviannostelijan sisällä, ja annostelijassa on pinkki suojuus sekä integroitu annoslaskuri, joka laskee tarkasti jokaisen annoksen ja näyttää niiden lukumäärän 20 annoksen välein.

Pakkauskootti:

Yksi painepakkaus, josta saa 120 annosta (vastaa 9,3 g:aa inhalaatioliuosta)

tai

kaksi painepakkausta, joista molemmista saa 120 annosta (vastaa 9,3 g:aa inhalaatioliuosta)

Kaikkia pakkauskootti ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Aptekeille:

Merkitse pakkaukseen päivämäärä, jolloin valmiste on toimitettu potilaalle.

Varmista, että toimituspäivämäärän ja pakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän välillä on vähintään kolme kuukautta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Viatrix Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

38609

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17 marraskuu 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.8.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aforbe 100 mikrogram/6 mikrogram per dos inhalationsspray, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje uppmätt dos (den dos som lämnar ventilen) innehåller:

100 mikrogram beklometasondipropionat och 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat. Detta motsvarar en avgiven dos (den dos som lämnar inhalatorn) om 84,6 mikrogram beklometasondipropionat och 5,0 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 6,9 mg alkohol (vattenfri etanol) per spraydos (som lämnar ventilen).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationsspray, lösning.

Färglös till gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma

Aforbe är indicerad för regelbunden behandling av astma när kombinationsbehandling (inhalerad kortikosteroid och långverkande beta₂-agonist) är lämplig för:

- Patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhälerade kortikosteroider och behovsmedicinering med inhalerad snabbverkande beta₂-agonist eller
- Patienter som redan har adekvat symtomkontroll med både inhälerade kortikosteroider och långverkande beta₂-agonister.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

ASTMA

Aforbe är inte avsedd för initial astmabehandling. Doseringen av de i Aforbe ingående komponenterna är individuell och ska anpassas efter sjukdomens svårighetsgrad. Detta ska beaktas både vid insättande av kombinationspreparat och när dosen justeras. Om enskilda patienter skulle behöva en

doskombination utöver vad som finns tillgängligt i kombinationsinhalatorn, bör lämplig dos av beta₂-agonist och/eller kortikosteroid i separata inhalatorer ordinerars.

Beklometasondipropionat i Aforbe karakteriseras av en extrafin fördelning av partikelstorleken, vilket resulterar i en kraftigare effekt än med formuleringar av beklometasondipropionat där fördelningen av partikelstorleken inte är extrafin (100 mikrogram extrafin beklometasondipropionat i Aforbe motsvaras av 250 mikrogram beklometasondipropionat i en icke extrafin formulering). Därför ska den totala dygnsdosen beklometasondipropionat administrerat som Aforbe vara lägre än den totala dygnsdosen beklometasondipropionat administrerat i en icke extrafin formulering.

Detta ska tas i beaktande när en patient överförs från en icke extrafin formulering av beklometasondipropionat till Aforbe; dosen av beklometasondipropionat ska vara lägre och anpassas individuellt för patienten.

Det finns två behandlingssätt med Aforbe:

- A. Underhållsbehandling: Aforbe används som regelbunden underhållsbehandling med en separat snabbverkande bronkdilaterare vid behov.
- B. Underhålls- och vidbehovsbehandling: Aforbe används som regelbunden underhållsbehandling men även som vidbehovsbehandling för symtomlindring.

A. Underhållsbehandling:

Patienter bör instrueras att alltid ha en separat snabbverkande bronkdilaterare tillgänglig för symtomlindring.

Rekommenderad dosering för vuxna från 18 år:

1–2 inhalationer 2 gånger dagligen.

Den maximala dygnsdosen är 4 inhalationer.

B. Underhålls- och vidbehovsbehandling:

Patienten tar en daglig underhållsdos av Aforbe och som tillägg tas Aforbe vid behov för symtomlindring. Patienter bör instrueras att alltid ha sin Aforbe tillgänglig för symtomlindring.

Aforbe underhålls- och vidbehovsbehandling bör särskilt övervägas för patienter med:

- otillfredsställande astmakontroll och som ofta är i behov av symtomlindring
- tidigare episoder av exacerbationer som krävt medicinsk intervention

Patienter som ofta inhalerar ett stort antal vidbehovsdoser Aforbe bör följas noggrant med avseende på dosrelaterade biverkningar.

Rekommenderad dosering för vuxna från 18 år:

Rekommenderad underhållsdos är 1 inhalation två gånger dagligen (morgon och kväll).

Patienter bör ta 1 extra inhalation vid behov för symtomlindring. Ytterligare 1 inhalation bör tas om symtomen kvarstår efter några minuter.

Den maximala dygnsdosen är 8 inhalationer.

De patienter som behöver symtomlindring flera gånger per dag bör rekommenderas att söka vård. Astman bör utvärderas på nytt och underhållsbehandlingen omvärderas.

Rekommenderad dosering för barn och ungdomar under 18 år:

Säkerhet och effekt för beklometasondipropionat/formoterolfumarat för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information om Aforbe för barn mellan 5 och 11 år och ungdomar mellan 12 och 17 år finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Patienten ska regelbundet kontrolleras av läkare så att doseringen av Aforbe förblir optimal och endast ändras enligt läkares föreskrift. Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll uppnås. När symptomkontroll bibehålls med lägsta rekommenderade dos kan nästa steg vara ett försök med enbart inhaled kortikosteroid.

Patienten ska instrueras att använda Aforbe dagligen, även vid symptomfrihet.

KOL

Rekommenderad dosering för vuxna 18 år och äldre:

2 inhalationer 2 gånger dagligen.

Särskilda patientgrupper:

Dosjustering för äldre är inte nödvändig. Det finns inga tillgängliga data för behandling med Aforbe hos patienter med nedsatt lever- eller njur-funktion (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

För inhalation.

För korrekt användning av läkemedlet ska patienten instrueras av läkare eller annan sjukvårdspersonal om hur inhalatorn ska användas. Korrekt användning av den trycksatta inhalatorn med uppmätta doser är nödvändig för en framgångsrik behandling. Patienten ska uppmanas att läsa bipacksedeln noggrant och följa bruksanvisningen i denna.

På framsidan av Aforbe inhalator finns en dosräknare som visar hur många doser som finns kvar i inhalatorn. För inhalator med 120 doser: Varje gång patienten pressar ner behållaren sprayas en dos medicin ut och dosräknaren räknar ner en dos, men i dosräknarfönstret visas antalet kvarvarande doser i enheter om 20 (t ex 120, 100, 80 osv.). Patienter ska rådas att inte tappa inhalatorn då detta kan medföra att dosräknaren räknar ner.

Testning av inhalatorn

Innan inhalatorn används för första gången ska patienten spraya tre doser i luften, och om inhalatorn inte har använts på 14 dagar eller mer ska patienten spraya en gång i luften för att försäkra att inhalatorn fungerar korrekt. Efter att inhalatorn har testats en första gång ska dosräknaren stå på 120.

Patienten bör alltid stå eller sitta upprätt vid inhalering.

Användning av inhalatorn:

1. Patienten ska avlägsna skyddshylsan från munstycket och kontrollera att munstycket är rent och fritt från damm och smuts och andra främmande ämnen.
2. Patienten ska andas ut så långsamt och djupt som möjligt.
3. Patienten ska hålla inhalatorn lodrätt med behållaren uppåt och sluta läpparna kring munstycket utan att bita i munstycket.

4. Samtidigt ska patienten andas in långsamt och djupt genom munnen. Efter att inandning påbörjats, ska patienten pressa ner inhalatorns överdel för att spraya en dos.
5. Patienten ska hålla andan så länge som möjligt och, slutligen, avlägsna inhalatorn från munnen och andas ut långsamt. Patienten ska inte andas ut genom inhalatorn.

För att inhalera ytterligare en dos ska patienten hålla kvar inhalatorn upprätt i ungefär en halv minut och sedan upprepa steg 2–5.

VIKTIGT: Patienten ska inte utföra steg 2–5 för snabbt.

Efter användning ska patienten stänga igen inhalatorn med skyddshylsan och kontrollera dosräknaren.

Patienter ska rådas att skaffa en ny inhalator när dosräknaren eller indikatorn visar att det finns 20 doser kvar. De ska sluta använda inhalatorn när dosräknaren visar att det är 0 doser kvar. Eventuella kvarvarande sprayningar i behållaren kan vara för små för att ge en fullständig dos.

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

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

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

Rengöring

Patienten ska uppmanas att läsa rengöringsinstruktionerna i bipacksedeln noggrant. För regelbunden rengöring av inhalatorn ska munstyckets skyddshylsa avlägsnas och munstyckets ut- och insida torkas av med en torr trasa. Patienten ska inte avlägsna behållaren från inhalatorn och ska inte använda vatten eller annan vätska för rengöring av munstycket.

Patienter som tycker det är svårt att synkronisera sprayning med inandning kan använda andningsbehållaren AeroChamber Plus. Läkare, apotekspersonal eller sköterska bör instruera patienten i korrekt användning och skötsel av inhalatorn och andningsbehållaren samt kontrollera att rätt teknik används för att säkerställa optimal administrering av inhalerat läkemedel till lungorna. Detta uppnås genom att patienten som använder AeroChamber Plus gör en långsam, djup inandning genom andningsbehållaren utan uppehåll mellan sprayning och inandning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Aforbe ska användas med försiktighet (vilket kan innebära övervakning) hos patienter med hjärtarytmier, särskilt AV-block III och takyarytmier (ökande och/eller oregelbundna hjärtslag), idiopatisk subvalvulär aortastenosis, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, allvarlig hjärtsjukdom, särskilt akut myokardinfarkt, ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt, ocklusiv kärlsjukdom, speciellt arterioskleros, arteriell hypertension och aneurysm.

Försiktighet ska även iaktas vid behandling av patienter med känt eller misstänkt förlängt QTc-intervall, antingen medfött eller läkemedelsinducerat (QTc > 0,44 sekunder). Formoterol kan i sig själv orsaka förlängning av QTc-intervallet.

Försiktighet krävs också när Aforbe används av patienter med tyreotoxikos, diabetes mellitus, feokromocytom och obehandlad hypokalemi.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid beta₂-agonistterapi. Särskild försiktighet rekommenderas vid svår astma eftersom denna effekt kan förstärkas vid hypoxi. Hypokalemi kan också förstärkas av samtidig behandling med andra läkemedel som kan inducera hypokalemi, t.ex. xantinderivat, steroider och diuretika (se avsnitt 4.5). Försiktighet rekommenderas också vid instabil astma när ett antal snabbverkande bronkdilaterare kanske används. Serumkaliumnivån bör hållas under uppsikt under dessa omständigheter.

Inhalation av formoterol kan orsaka en ökning av blodglukosnivåer. Därför bör blodglukos följas noggrant hos patienter med diabetes.

Om anestesi med halogenerade anestetika planeras, ska Aforbe inte administreras senare än 12 timmar före anestesi på grund av risken för hjärtarytmier.

Aforbe ska administreras med försiktighet till patienter med aktiv eller inaktiv lungtuberkulos, svamp- eller virusinfektion i luftvägarna.

Det rekommenderas att behandling med Aforbe inte avslutas abrupt.

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

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

Paradoxal bronkospasm kan inträffa med ökad väsande andning och andnöd omedelbart efter dosering. Detta ska omedelbart behandlas med en snabbverkande bronkdilaterare för inhalation. Aforbe ska sättas ut omedelbart, patienten bedömas och alternativ terapi ges om det är nödvändigt.

Aforbe ska inte användas som initial astmabehandling.

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

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

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

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med alla kortikosteroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mycket mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges peroralt. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, cushingliknande karakteristika, binjuresuppression, minskad bentäthet,

hämmande långtillsväxt hos barn och ungdomar, katarakt och glaukom och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn).

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

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

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

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

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

Pneumoni hos patienter med KOL

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

För att minimera risken för candidainfektion i munhåla och svalg bör patienten instrueras att skölja ur munnen, gurgla sig med vatten eller borsta tänderna efter varje inhalationstillfälle.

Aforbe innehåller 7 mg alkohol (etanol) i varje spraydos (58,14 mg). Mängden i dosen 58,14 mg av läkemedlet motsvarar mindre än 174 mg (0,22 ml) öl eller 58 mg (0,07 ml) vin. Den lilla mängden alkohol i läkemedlet har inga påtagliga effekter.

Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom

eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Beklametasondipropionat genomgår en mycket snabb metabolism via esterasenzym. Beklometason är mindre beroende av CYP3A-metabolism än vissa andra kortikosteroider och interaktioner är i allmänhet osannolika. Risken för systemiska effekter vid samtidig användning av starka CYP3A-hämmare (t.ex. ritonavir, kobicistat) kan dock inte uteslutas, och därför rekommenderas försiktighet och lämplig övervakning vid användning med sådana läkemedel.

Farmakodynamiska interaktioner

Betablockerare (inklusive ögondroppar) ska undvikas till astmapatienter. Om betablockare används i tvingande fall kommer effekten av formoterol att försvagas eller upphävas.

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

Fertilitet

Det finns inga data om människor. I djurstudier på råttor var förekomst av beklometasondipropionat i höga doser i kombinationen förknippad med försämrad kvinnlig fertilitet och embryotoxicitet (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Det finns inga kliniskt relevanta data från behandling med Aforbe hos gravida kvinnor. Djurstudier med beklometasondipropionat och formoterol i kombination har visat reproduktionstoxikologiska effekter efter hög systemisk exponering (se avsnitt 5.3, Prekliniska säkerhetsuppgifter). På grund av de

tokolytiska effekterna av beta₂-sympatomimetika ska särskild omsorg visas inför förlossning. Formoterol rekommenderas inte för användning under graviditet, särskilt inte i slutet av graviditeten eller under förlossningsarbetet, om det finns ett annat mer etablerat (säkrare) alternativ.

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

Amning

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

Även om djurdata saknas är det rimligt att förmoda att beklametasondipropionat, liksom andra kortikosteroider, passerar över i bröstmjölk.

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

Aforbe ska endast användas under amning om den förväntade nyttan överväger tänkbara risker.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Aforbe har sannolikt ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Eftersom Aforbe innehåller beklametasondipropionat och formoterolfumaratdihydrat förväntas samma biverkningsmönster som finns rapporterat för respektive substans. Samtidig administrering av de två substanserna har inte bidragit till ökad förekomst av biverkningar.

Biverkningar relaterade till beklametasondipropionat och formoterol, administrerade som en fast kombination och som separata substanser, redovisas nedan enligt organklass.

Frekvenserna definieras enligt: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Vanliga och mindre vanliga biverkningar härrör från kliniska prövningar på patienter med astma och KOL.

Organklass	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Faryngit, oral candidainfektion, pneumoni* (hos KOL-patienter)	Vanliga
	Influensa, svampinfektioner i munnen, candidainfektioner i svalg och munhåla, candidainfektioner i matstrupe, vulvovaginal candidainfektion, gastroenterit, sinusit, rinit	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet	Granulocytopeni	Mindre vanliga
	Trombocytopeni	Mycket sällsynta
Immunsystemet	Allergisk dermatit	Mindre vanliga
	Överkänslighetsreaktioner inkluderande erytem samt ödem i läppar, ansikte, ögon och svalg	Mycket sällsynta
Endokrina systemet	Binjuresuppression	Mycket sällsynta
Metabolism och nutrition	Hypokalemi, hyperglykemi	Mindre vanliga

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

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

Som med annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm uppträda (se avsnitt 4.4).

Bland observerade biverkningar typiska för formoterol kan nämnas hypokalemi, huvudvärk, tremor, palpitationer, hosta, muskelspasmer och förlängt QTc-intervall.

Biverkningar typiska för beklometasondipropionat är svampinfektioner i munnen inklusive candida, dysfoni, halsirritation.

Dysfoni och candidainfektion kan lindras genom munsköljning/gurgling med vatten eller tandborstning efter användning av produkten. Symtomatisk candidainfektion kan behandlas med lokalt svampmedel under fortsatt behandling med beklometasondipropionat/formoterolfumarat.

Systemiska effekter av inhaleda kortikosteroider (t.ex. beklometasondipropionat) kan framförallt uppkomma vid höga doser förskrivna under längre perioder; dessa kan omfatta binjuresuppression, minskad bentäthet, tillväxthämning hos barn och ungdomar, katarakt och glaukom (se även avsnitt 4.4).

Överkänslighetsreaktioner inklusive utslag, urtikaria, pruritus, erytem och ödem i ögon, ansikte, läppar och hals kan också uppträda.

I en 12-veckors studie på ungdomar med astma skilde sig inte säkerhetsprofilen för beklometasondipropionat och formoterolfumarat från den för monoterapi med beklometasondipropionat.

En experimentell pediatrik formulering av beklometasondipropionat och formoterolfumarat 50/6 mikrogram per spraydos, administrerat till barn mellan 5 och 11 år med astma under en 12-veckors behandlingsperiod, uppvisade en säkerhetsprofil som liknar den för de godkända och marknadsförda substanserna formoterol och beklometasondipropionat var för sig.

Samma pediatrika formulering av beklometasondipropionat och formoterolfumarat 50/6 mikrogram, administrerat till barn mellan 5 och 11 år med astma under 2 veckor, uppvisade dock inte icke-underlägsenhet i förhållande till den fria kombinationen av de marknadsförda substanserna formoterol och beklometasondipropionat var för sig, med avseende på tillväxthastigheten hos underbenen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inhaleda doser av beklometasondipropionat/formoterolfumarat upp till tolv på varandra följande spraydosor (totalt 1 200 mikrogram beklometasondipropionat och 72 mikrogram formoterol) har studerats hos astmatiska patienter.

Behandlingen orsakade inte några onormala effekter på vitala tecken och varken allvarliga eller svåra biverkningar observerades.

Överdoser av formoterol kan leda till effekter typiska för β_2 -agonister: illamående, kräkningar, huvudvärk, tremor, somnolens, hjärtklappning, takykardi, ventrikulära arytmier, förlängt QTc-intervall, metabol acidosis, hypokalemi, hyperglykemi.

Vid överdosering av formoterol rekommenderas stödjande och symptomatisk behandling. Allvarliga fall ska läggas in på sjukhus. Användning av hjärtselektiva betablockare kan övervägas, men endast med yttersta försiktighet eftersom användning av betablockare kan utlösa bronkospasm. Serumkalium ska övervakas.

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika, inhalationsmedel, adrenergika i kombination med kortikosteroider eller andra läkemedel, exkl. antikolinergika
ATC-kod: R03AK08

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

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

Beklometasondipropionat

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

Formoterol

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

ASTMA

Klinisk effekt av beklometasondipropionat/formoterolfumarat underhållsbehandling

I kliniska studier på vuxna har tillägg av formoterol till beklometasondipropionat förbättrat astmasymtom och lungfunktion samt reducerat antalet exacerbationer. I en 24-veckors studie av lungfunktion var beklometasondipropionat/formoterolfumarat minst likvärdig jämfört med den fria kombinationen av beklometasondipropionat och formoterol, och bättre än behandling med enbart beklometasondipropionat.

Klinisk effekt av beklometasondipropionat/formoterolfumarat underhålls- och vidbehovsbehandling

1 701 patienter med astma deltog i en 48-veckors studie med parallella grupper. I studien jämfördes effekten av beklometasondipropionat/formoterolfumarat underhållsbehandling (1 inhalation två gånger dagligen) och vidbehovsbehandling (totalt upp till 8 sprayningar per dag) med beklometasondipropionat/formoterolfumarat underhållsbehandling (1 inhalation två gånger dagligen) plus salbutamol vidbehovsbehandling hos vuxna patienter med okontrollerad moderat till svår astma. Beklometasondipropionat/formoterolfumarat underhålls- och vidbehovsbehandling gav en signifikant längre tid till första svåra exacerbationen (*) jämfört med beklometasondipropionat/formoterolfumarat underhållsbehandling plus salbutamol vidbehovsbehandling (p <0,001 för både ITT och PP populationen). Antalet svåra exacerbationer (patient/år) var signifikant lägre i gruppen som fick underhålls- och vidbehovsbehandling (0,1476) jämfört med salbutamolgruppen (0,2239) (statistiskt signifikant minskning: p <0,001). Patienter i gruppen som fick

beklometasondipropionat/formoterolfumarat underhålls- och vidbehovsbehandling uppnådde en kliniskt signifikant förbättring av astmakontroll. Både det genomsnittliga antalet vid behovsinhalationer per dag och andel patienter som använder vidbehovsbehandling minskade på samma sätt i båda grupperna.

Obs*: Exacerbationen ansågs vara svår när astman blev så mycket värre att patienten behövde sjukhusinläggning eller besök på akuten, eller systemisk steroidbehandling i mer än 3 dagar.

I en annan klinisk studie gav en engångsdos av beklometasondipropionat/formoterolfumarat en snabb bronkodilaterande effekt och en snabb lindring av symtom på dyspné vilket liknar effekten av salbutamol 200 mikrogram/dos hos astmatiska patienter då metakolinprovokation används för att ge bronkokonstriktion.

Pediatrik population

I en 12-veckors studie på ungdomar med astma var beklometasondipropionat och formoterolfumarat 100/6 mikrogram inte överlägsen beklometasondipropionat i monoterapi, varken gällande parametrar för lungfunktion (primär variabel: förändring från baslinjen i PEF på morgonen före dos), sekundära effektvariabler eller kliniska utfallsmått.

Den bronkdilaterande effekten av en engångsdos av experimentell pediatrik formulering av beklometasondipropionat och formoterolfumarat 50/6 mikrogram per spraydos, administrerat med AeroChamber Plus till barn mellan 5 och 11 år med astma, utvärderades i jämförelse med den fria kombinationen av de marknadsförda substanserna beklometasondipropionat och formoterolfumarat. Det uppvisades icke-underlägsenhet för beklometasondipropionat och formoterolfumarat 50/6 jämfört med den fria kombinationen med avseende på genomsnittligt FEV1 utvärderat 12 timmar efter morgondosen då den lägre konfidensgränsen för 95 % KI för justerad genomsnittlig skillnad var -0,047 l större än den förplanerade gränsen för icke-underlägsenhet på -0,1 l.

Pediatrik formulering av beklometasondipropionat och formoterolfumarat 50/6 mikrogram per spraydos, administrerat med Aerochamber Plus till barn mellan 5 och 11 år med astma under en 12-veckorsperiod, uppvisade inte överlägsenhet jämfört med beklometasondipropionat i monoterapi och uppvisade inte icke-underlägsenhet jämfört med den fria kombinationen av beklometasondipropionat och formoterolfumarat med avseende på parametrar för lungfunktion (primärvariabel: förändring i FEV1 på morgonen före dos).

KOL

Effekten på lungfunktion och förekomsten av exacerbationer (definierad som orala steroidkurer och/eller antibiotikakurer och/eller sjukhusinläggning) hos patienter med svår KOL (30 % <FEV1 % <50 %) utvärderades i två studier som varade 48 veckor.

Den ena pivotala studien visade en signifikant förbättring av lungfunktionen (primär ändpunkt var förändring i FEV1 före dos) jämfört med formoterol efter 12 veckors behandling (justerad genomsnittlig skillnad mellan beklometasondipropionat/formoterolfumarat och formoterol: 69 ml) samt vid varje sjukhusbesök under hela behandlingsperioden (48 veckor). Studien visade en statistiskt signifikant minskning av det genomsnittliga antalet exacerbationer per patient/år (antalet exacerbationer, koprimär ändpunkt) vid behandling med beklometasondipropionat/formoterolfumarat jämfört med formoterolbehandling (justerad genomsnittlig frekvens 0,80 jämfört med 1,12 i formoterolgruppen, justerat förhållande 0,72, $p < 0,001$) under behandlingsperioden på 48 veckor hos totalt 1 199 patienter med svår KOL.

Dessutom förlängde beklometasondipropionat/formoterolfumarat tiden till den första exacerbationen på ett statistiskt signifikant sätt jämfört med formoterol. Överlägsenheten av beklometasondipropionat/formoterolfumarat jämfört med formoterol bekräftades även vad gäller exacerbationsfrekvensen hos undergrupper av patienter som fick (cirka 50 % i varje behandlingsarm) eller inte fick samtidig behandling med tiotropiumbromid.

Den andra pivotala studien, som var en trearmad, randomiserad studie med parallella grupper och 718 patienter, bekräftade överlägsenheten av beklometasondipropionat/formoterolfumarat jämfört med

formoterolbehandling vad gäller förändring i FEV1 före dos i slutet av behandlingen (48 veckor) och visade icke-underlägsenhet av beklometasondipropionat/formoterolfumarat jämfört med den fasta doskombinationen av budesonid/formoterol på samma parameter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den systemiska exponeringen av de aktiva substanserna beklometasondipropionat och formoterol i fast kombination har jämförts med substanserna var för sig.

I en farmakokinetisk studie på friska försökspersoner behandlade med en enstaka dos av beklometasondipropionat/formoterolfumarat fast kombination (4 doser à 100/6 mikrogram) eller en enstaka dos av beklometasondipropionat freon (4 doser à 250 mikrogram) och formoterol HFA (4 doser à 6 mikrogram), var AUC för huvudmetaboliten (beklometason-17-monopropionat) av beklometasondipropionat och dess maximala plasmakoncentration 35 % respektive 19 % lägre med den fasta kombinationen än med den icke extrafina formuleringen av beklometasondipropionat freon. Däremot var absorptions hastigheten högre (0,5 kontra 2 h) med den fasta kombinationen jämfört med den icke extrafina formuleringen av beklometasondipropionat freon enbart.

För formoterol var maximal plasmakoncentration likartad mellan den fasta kombinationen och extempore-kombinationen, och den systemiska exponeringen var något högre efter administrering av beklometasondipropionat/formoterolfumarat än med extempore-kombinationen.

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

Användning av AeroChamber Plus andningsbehållare ökade mängden beklometason-17-monopropionat (aktiv metabolit till beklometasondipropionat) och formoterol som deponerades i lungan med 41 % respektive 45 %, jämfört med användning av standardinhalator, i en studie på friska försökspersoner. Den totala systemiska exponeringen var oförändrad för formoterol, minskade med 10 % för beklometason-17-monopropionat och ökade för oförändrat beklometasondipropionat.

En lungdepositionsstudie som utfördes på stabila KOL-patienter, friska försökspersoner och astmapatienter visade att i genomsnitt 33 % av den nominella dosen deponerades i lungorna hos KOL-patienter jämfört med 34 % hos friska försökspersoner och 31 % hos astmapatienter. Exponeringen av beklometason-17-monopropionat och formoterol i plasma var jämförbar i alla tre grupper under 24 timmar efter inhalationen. Den totala exponeringen av beklometasondipropionat var högre hos KOL-patienter jämfört med astmapatienter och friska försökspersoner.

Pediatrisk population

En farmakokinetisk singeldosstudie visade att beklometasondipropionat och formoterolfumarat (4 spraydosor på 100/6 mikrogram) inte var bioekvivalent med den fria kombinationen av extrafin formulering av beklometasondipropionat och formoterol vid administrering till ungdomar mellan 12 och 17 år med astma. Detta resultat var oberoende av om en andningsbehållare (AeroChamber Plus) användes eller inte.

När andningsbehållare inte användes tyder tillgängliga data på en lägre maximal plasmakoncentration av inhalerad kortikosteroidkomponent från beklometasondipropionat och formoterolfumarat jämfört med den fria kombinationen (punkttestimatkvoter av justerade geometriska medelvärden för C_{max} av beklometason-17-monopropionat [B17MP] 84,38 %, 90 % KI 70,22; 101,38).

När beklometasondipropionat och formoterolfumarat användes med en andningsbehållare ökade maximal plasmakoncentration av formoterol med cirka 68 % jämfört med den fria kombinationen (punkttestimatkvot av justerade geometriska medelvärden för C_{max} 168,41, 90 % KI 138,2; 205,2). Den kliniska signifikansen av dessa skillnader vid kronisk användning är okänd.

Total systemisk exponering (AUC_{0-t}) av formoterol var ekvivalent med den för den fria kombinationen, oavsett om andningsbehållare användes eller inte. För beklometason-17-

monopropionat påvisades ekvivalens endast när andningsbehållare inte användes, medan 90 % KI för AUC_{0-t} var något utanför ekvivalensintervallet när andningsbehållare användes (punkttestimatkvoter av justerade geometriska medelvärden 89,63 %, KI 79,93; 100,50).

Användning av beklometasondipropionat och formoterolfumarat utan andningsbehållare hos ungdomar producerade en lägre total systemisk exponering (AUC_{0-t}) av beklometason-17-monopropionat eller ekvivalent för formoterol jämfört med den som observerats hos vuxna. Dessutom var den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) för båda substanserna lägre hos ungdomar än hos vuxna.

En farmakokinetisk singeldosstudie visade att pediatrik experimentell formulering av beklometasondipropionat och formoterolfumarat 50/6 mikrogram per spraydos administrerad med AeroChamber Plus inte var bioekvivalent med en fri kombination av beklometasondipropionat och formoterol administrerat till barn i åldern 5 till 11 år med astma. Resultaten från studien indikerar en lägre AUC_{0-t} och maximal plasmakoncentration av inhalerad kortikosteroidkomponent från beklometasondipropionat och formoterolfumarat 50/6 i jämförelse med den fria kombinationen (punkttestimatkvoter av justerade geometriska medelvärden för beklometason-17-monopropionat AUC_{0-t}: 81 %, 90 % KI 69,7; 94,8; C_{max}: 82 %, 90 % KI 70,1; 94,7). Total systemisk exponering (AUC_{0-t}) av formoterol var ekvivalent med den för den fria kombinationen, medan C_{max} var något lägre för beklometasondipropionat och formoterolfumarat 50/6 i jämförelse med den fria kombinationen (punkttestimatkvoter av justerade geometriska medelvärden 92 %, 90 % KI 78; 108).

Beklometasondipropionat

Beklometasondipropionat är en pro-drug med svag glukokortikoidreceptorbindande affinitet som hydrolyseras via esterasenzym till en aktiv metabolit, beklometason-17-monopropionat, vilken har en kraftigare topikal antiinflammatorisk aktivitet jämfört med beklometasondipropionat såsom pro-drug.

Absorption, distribution och metabolism

Inhalerat beklometasondipropionat absorberas snabbt via lungorna; före absorption sker en omfattande omvandling till dess aktiva metabolit beklometason-17-monopropionat via esterasenzym som finns i de flesta vävnader. Det systemiska upptaget av den aktiva metaboliten sker från lungorna (36 %) och från gastrointestinal absorption av den svalda dosen. Biotillgängligheten av svalt beklometasondipropionat är emellertid försumbar, försystemisk omvandling till beklometason-17-monopropionat resulterar i att 41 % av dosen absorberas som aktiv metabolit.

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

Den absoluta biotillgängligheten efter inhalation är ca 2 % respektive 62 % av den nominella dosen för oförändrat beklometasondipropionat respektive beklometason-17-monopropionat. Efter intravenös administrering karakteriseras dispositionen av beklometasondipropionat och dess aktiva metabolit av hög plasma clearance (150 respektive 120 l/h) med en liten distributionsvolym vid steady state för beklometasondipropionat (20 l) och högre vävnadsdistribution för den aktiva metaboliten (424 l).

Plasmaproteinbindningen är medelhög.

Eliminering

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

Särskilda patientgrupper

Farmakokinetiken för beklometasondipropionat hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte studerats; men eftersom beklometasondipropionat genomgår en mycket snabb metabolism via esterasenzym som finns i tarmvätska, serum, lungor och lever, varvid de mer polära produkterna beklometason-21-monopropionat, beklometason-17-monopropionat och beklometason bildas, förväntas inte nedsatt leverfunktion påverka farmakokinetiken och säkerhetsprofilen för beklometasondipropionat.

Eftersom beklometasondipropionat eller dess metaboliter inte har detekterats i urin, förväntas ingen ökning av systemisk exponering hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Formoterol

Absorption och distribution

Efter inhalation absorberas formoterol från både lungor och magtarmkanal. Fraktionen inhaled dos som sväljs efter administrering med inhalationsspray kan variera mellan 60 % och 90 %. Minst 65 % av den svalda fraktionen absorberas från magtarmkanalen. Maximal plasmakoncentration av oförändrad substans inträffar inom 0,5–1 timme efter oral administrering. Plasmaproteinbindningen av formoterol är 61–64 % med 34 % bundet till albumin. Bindningsmättnad uppnåddes inte i det koncentrationsintervall som nåddes med terapeutiska doser. Halveringstiden för eliminering efter oral administrering är 2–3 timmar. Absorption av formoterol är linjär efter inhalation av 12–96 µg formoterolfumarat.

Metabolism

Formoterol metaboliseras till stor del och den viktigaste metaboliseringsvägen medför direkt konjugering vid fenol-hydroxyl-gruppen. Glukuronidsyra-konjugatet är inaktivt. Den näst viktigaste metaboliseringsvägen medför O-demetylering följt av konjugering av fenol-2'-hydroxylgruppen. Cytokrom P450-isoenzymen CYP2D6, CYP2C19 och CYP2C9 är involverade i O-demetyleringen av formoterol. Huvuddelen av metabolismen verkar ske i levern. Formoterol hämmar inte CYP450-enzym vid terapeutiskt relevanta koncentrationer.

Eliminering

Kumulativ renal utsöndring av formoterol efter en enstaka inhalation från pulverinhalator ökade linjärt i doseringsintervallet 12–96 µg. I genomsnitt utsöndrades 8 % respektive 25 % av dosen som oförändrad substans respektive total formoterol. Baserat på uppmätta plasmakoncentrationer hos 12 friska försökspersoner efter inhalation av en enstaka dos på 120 µg, bestämdes den genomsnittliga halveringstiden till 10 timmar. R,R- respektive S,S-enantiomererna representerade ca 40 % respektive 60 % av oförändrad substans i urinen. Det relativa förhållandet av de två enantiomererna förblev konstant för det studerade doseringsintervallet och det visades ingen relativ ackumulering av den ena eller andra enantiomeren efter upprepad dosering.

Efter oral användning (40–80 µg) hos friska försökspersoner återfanns 6–10 % av dosen som oförändrad aktiv substans i urin; upp till 8 % av dosen återfanns som glukuronid.

Totalt 67 % av en oral dos formoterol utsöndras i urin (huvudsakligen som metaboliter) och resten i faeces. Renalt clearance av formoterol är 150 ml/min.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt lever-/njurfunktion: Formoterols farmakokinetik har inte studerats hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Eftersom formoterol elimineras till största delen genom levermetabolism kan dock ökad exponering förväntas hos patienter med svår levercirros.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet som observerats i djurstudier med beklometasondipropionat och formoterol, gett i kombination eller var för sig, var huvudsakligen effekter relaterade till förstärkt farmakologisk aktivitet. De är relaterade till den immunsuppressiva aktiviteten av beklometasondipropionat och till de kända kardiovaskulära effekterna av formoterol, huvudsakligen observerade hos hund. Varken ökning av toxicitet eller oväntade fynd observerades efter administrering av kombinationen.

Reproduktionsstudier i råttor har visat dosberoende effekter. Kombinationen associerades med minskad fertilitet hos honråttor och embryofetal toxicitet. Det är känt att höga doser kortikosteroider till dräktiga djur kan ge upphov till missbildningar av olika slag såsom gomspaltor och intrauterin tillväxthämning, och det är sannolikt att effekter som visats med beklometasondipropionat/formoterol-kombinationen orsakades av beklometasondipropionat. Dessa effekter noterades endast vid hög systemexponering för den aktiva metaboliten beklometason-17-monopropionat (200 gånger förväntad plasmanivå hos patienter). Dessutom har förlängd gestation och förlösning visats i djurstudier, detta är effekter som är knutna till den kända tokolytiska effekten av beta2-sympatomimetika. Dessa effekter noterades när formoterols plasmanivåer hos moderdjuret var lägre än de som förväntas hos patienter behandlade med beklometasondipropionat/formoterolfumarat.

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

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa beträffande den freonfria drivgasen HFA-134a.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri etanol
Vatten för injektionsvätskor
Maleinsyra
Norfluran (HFA-134a)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

21 månader.
Hållbarhet före första användning: 18 månader
Hållbarhet efter första öppnande: 3 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Enkelförpackningen innehåller en inhalator med 120 doser

Före utlämnande till patient:

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

Efter utlämnande till patient:

Förvaras vid högst 25 °C i högst 3 månader.

Multipelförpackningen innehåller två inhalatorer med 120 doser.

Före utlämnande till patient:

Måste förvaras upprätt i kylskåp (2–8 °C).

Efter utlämnande till patient:

Patienten ska informeras att båda behållarna ska förvaras upprätt i kylskåp (2–8 °C) före användning. När en behållare har tagits ut ur kylskåpet och öppnats för användning kan den förvaras i rumstemperatur (vid högst 25 °C) under användning. Ska användas i högst tre månader, men aldrig längre än utgångsdatumet som anges på kartongen eller etiketten.

Behållaren innehåller en trycksatt vätska. Utsätt den inte för temperaturer högre än 50 °C. Stick inte hål på behållaren.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Beredningen tillhandahålls i en fluorvätepolymeriserad aluminiumbehållare som är förseglad med en doseringsventil. Behållaren är i en vit plastinhalator med rosa skyddshylsa. Inhalatorn har en integrerad dosräknare som exakt räknar ner varje avgiven spraydos och visar var 20:e spraydos.

Förpackningsstorlek:

1 trycksatt behållare som ger 120 spraydoser motsvarande 9,3 g inhalationslösning eller

2 trycksatta behållare som båda ger 120 spraydoser motsvarande 9,3 g inhalationslösning

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

För apoteket

Ange datum för utlämnande till patienten på förpackningen.

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38609

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 november 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.8.2023