

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Befoair 100 mikrogrammaa/6 mikrogrammaa/annos, inhalaatiosumute, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi mitattu annos (venttiilistä) sisältää:

100 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia. Tämä vastaa potilaan saamaa annosta (suukappaleesta vapautuva annos) 84,6 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 5 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Befoair sisältää pienen määrän etanolia (alkoholia). Yhdessä painalluksessa on 7 mg etanolia, mikä vastaa 0,2 mg:aa/kg/annos, kun annoksessa on kaksi painallusta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, liuos.

Säiliö sisältää väritöntä liuosta. Säiliö on muovisessa inhalaattorissa, jossa on suukappale ja pölyltä suojaava korkki.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Astma

Befoair on tarkoitettu astman säännölliseen hoitoon, kun yhdistelmävalmisteen (inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen beeta<sub>2</sub>-agonistin) katsotaan sopivan potilaan hoitoon:

- jos potilaan tilaa ei saada riittävään hoitotasapainoon inhaloitavilla kortikosteroideilla ja tarvittaessa käytettävillä inhaloitavilla lyhytvaikutteisilla beeta<sub>2</sub>-agonisteilla

tai

- jos potilaan tila on jo riittävästi hallinnassa käytettäessä sekä inhaloitavaa kortikosteroidivalmistetta että pitkävaikutteisia beeta<sub>2</sub>-agonisteja.

##### Keuhkoastma

Vaikea-asteisen keuhkoastman (FEV<sub>1</sub> < 50 % ennakkoidusta normaalista) ja aiempien toistuvien pahenemisjaksojen oireiden hoito, jos potilaalla on merkittäviä oireita säännöllisestä pitkävaikutteisesta keuhkoputkia avaavasta lääkähoidosta huolimatta.

Befoair on tarkoitettu aikuisille.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### **Astma**

Befoair-valmistetta ei ole tarkoitettu astman hoidon aloittamiseen. Befoair-valmisteen aineosien annostus on yksilöllinen, ja se on sovitettava sairauden vaikeusasteen mukaan. Tämä on otettava huomioon sekä yhdistelmävalmistehoitoa aloitettaessa että annosta muutettaessa. Jos yksittäinen potilas tarvitsee hoitoa muunlaisella annosyhdistelmällä kuin yhdistelmävalmisteen sisältämät annokset, hänelle on määrättävä sopivat annokset beeta<sub>2</sub>-agonisteja ja/tai kortikosteroideja erillisistä inhalaattoreista.

Koska Befoair-valmisteen beklometasonidipropionaatin hiukkaskoko on erittäin hienojakoinen, sen teho on voimakkaampi kuin sellaisten beklometasonidipropionaattivalmisteiden, joiden hiukkaskoko ei ole yhtä hienojakoinen (100 mikrogrammaa Befoair-valmisteen erittäin hienojakoista beklometasonidipropionaattia vastaa 250:tä mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia, jonka hiukkaskoko ei ole yhtä hienojakoinen). Sen vuoksi Befoair-valmistetta käytettäessä beklometasonidipropionaatin kokonaisvuorokausiannoksen on oltava pienempi kuin sellaisen beklometasonidipropionaattivalmisteen kokonaisvuorokausiannos, jonka koostumus ei ole yhtä hienojakoinen.

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

Valmisteen kaksi hoitotapaa:

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

#### **A. Ylläpitohoito**

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

*Annossuositus vähintään 18-vuotiaille aikuisille:*

1 tai 2 inhalaatiota 2 kertaa vuorokaudessa.  
Enimmäisvuorokausiannos on 4 inhalaatiota.

#### **B. Ylläpitohoito ja käyttö tarvittaessa**

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

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

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

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

*Annossuositus vähintään 18-vuotiaille aikuisille:*

Suositteltu 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 hakeutumaan lääkäriin astman ja ylläpito-hoidon uudelleenarviointia varten.

*Annossuositus lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille:*

Beklometasonidipropionaatin ja formoterolifumaraattidihydraatin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa oleva 5–11-vuotiaiden lasten ja 12–17-vuotiaiden nuorten hoitoa koskeva tieto 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 Befoair-annostus pysyy optimaalisena ja annosta muutetaan vain lääkärin suosituksesta. Annos on titrattava pienimpään mahdolliseen annokseen, jolla oireet saadaan pysymään tehokkaasti hallinnassa. Kun oireet pysyvät pitkään hallinnassa pienimmällä suositellulla annoksella, seuraavaksi voidaan kokeilla hoitoa yksinään käytettävällä inhaloitavalla kortikosteroidilla.

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

### **Keuhkohtaumatauti**

*Vähintään 18-vuotiaiden aikuisten annossuosituksset:*

2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa.

Erityiset potilasryhmät:

Iäkkäiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Befoair-valmisteen käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville ei ole tietoa (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Befoair on tarkoitettu inhalaatioon.

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

Befoair-inhalaattorin takaosassa on laskuri, josta näkyy jäljellä olevien annosten lukumäärä.

120 annosta sisältävää säiliötä painettaessa säiliöstä vapautuu aina yhden annoksen lääkemäärä ja laskurin lukema pienenee yhdellä. Potilasta on neuvottava varomaan pudottamasta inhalaattoria, koska tällöin laskurin lukema voi pienentyä.

Inhalaattorin testaaminen

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

Inhalaattorin käyttö

Jos inhalaattori altistuu voimakkaalle kylmyydelle, potilaan on lämmitettävä sitä käsissään muutaman minuutin ajan ennen lääkkeen ottamista. Inhalaattoria ei saa milloinkaan lämmittää muulla tavoin.

Jos mahdollista, potilaan on seistävä tai istuttava pystyasennossa ottaessaan annoksen inhalaattorista.

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 suokappaleen ympärille kuitenkin purematta sitä.
4. Samaan aikaan hengitetään suun kautta sisään hitaasti ja syvään. Heti sisäänhengityksen aloittamisen jälkeen painetaan inhalaattorin yläosaa, mikä vapauttaa yhteen inhalaatioon tarvittavan lääkemäärän.
5. Hengitystä pidetään niin pitkään kuin mahdollista. Lopuksi inhalaattori poistetaan suusta ja hengitetään hitaasti ulos, ei kuitenkaan inhalaattorin kautta.

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

**TÄRKEÄÄ:** Vaiheita 2–5 ei saa tehdä liian nopeasti.

Suokappaleen suojus asetetaan käytön jälkeen takaisin paikoilleen ja laskuri tarkistetaan. Potilasta on neuvottava hankkimaan uusi inhalaattori, kun laskurin lukema on 20. Nykyisen inhalaattorin käyttö on lopetettava, kun laskurin lukema on 0, koska on mahdollista, että jäljellä olevassa sumutteessa ei ole täyden annoksen verran lääkettä.

Jos potilas huomaa inhalaation jälkeen sumua joko inhalaattorissa tai suupielissä, hänen on toistettava lääkkeenottovaiheet vaiheesta 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).

Säiliö sisältää paineistettua nestettä. Potilaalle on tähdennettävä, ettei säiliötä saa altistaa yli 50 °C:n lämpötilalle eikä puhkaista.

#### Puhdistaminen

Potilasta on kehotettava lukemaan huolellisesti puhdistusohjeet pakkausselosteesta. Inhalaattori puhdistetaan säännöllisesti poistamalla suokappaleen suojus ja pyyhkimällä suokappaleen sisä- ja ulkopuoli kuivalla kankaalla. **Säiliötä ei saa poistaa inhalaattorista eikä suokappaleen puhdistamiseen saa käyttää vettä tai muita nesteitä.**

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

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Befoair-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 tai aneurysma.

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

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

Beeta<sub>2</sub>-agonistihoido voi aiheuttaa mahdollisesti vakavaa hypokalemiaa. Vaikeaa astmaa sairastavien hoidossa on oltava erityisen varovainen, koska hypoksia saattaa voimistaa tällaista vaikutusta. Myös muu samanaikainen hypokalemiaa mahdollisesti aiheuttava lääkehoito, esim. ksantiinijohdannaiset, steroidit ja diureetit, voi voimistaa hypokalemiaa (ks. kohta 4.5). Varovaisuutta suositellaan myös, jos astman hoitotasapaino on huono, jolloin potilaalla voi olla käytössä useita keuhkoputkia laajentavia lääkkeitä kohtauslääkkeinä. 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 Befoair-valmistetta anneta vähintään 12 tuntiin ennen anestesian aloittamista, koska siitä aiheutuu sydämen rytmihäiriöiden riski.

Kaikkien kortikosteroideja sisältävien inhaloitavien lääkkeiden tavoin myös Befoair-valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on aktiivinen tai piilevä keuhkotuberkuloosi tai hengitysteiden sienitai virusinfektio.

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

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksia bronkospasmeja voi ilmetä, jolloin hengityksen vinkuminen ja tihentyminen lisääntyvät heti lääkkeen ottamisen jälkeen. Tällaiset oireet on hoidettava heti lyhytvaikutteisella inhaloitavalla keuhkoputkia laajentavalla lääkkeellä. Befoair-valmisteen käyttö on lopetettava heti, potilaan tila on arvioitava ja tarvittaessa on aloitettava vaihtoehtoinen hoito.

Befoair-valmistetta ei saa käyttää astman hoidon aloitukseen. Potilaan on syytä pitää lyhytvaikutteinen keuhkoputkia avaava lääke aina varalla akuuttien astma-kohtausten hoitoon, joko Befoair (potilailla, jotka käyttävät Befoair-valmistetta ylläpitohoitoon ja tarvittaessa astmaoireisiin) tai erillinen lyhytvaikutteinen keuhkoputkia avaava lääke (potilailla, jotka käyttävät Befoair-valmistetta ainoastaan ylläpitohoitoon).

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

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

Inhaloitavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkän aikaa. Systeemisten vaikutusten esiintyminen on kuitenkin vähemmän todennäköistä käytettäessä inhaloitavia kortikosteroideja kuin käytettäessä suun kautta otettavia kortikosteroideja. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät piirteet, lisämunuaisen toiminnan estyminen, luuntiheyden pieneneminen, 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 säädetään pienimmäksi mahdolliseksi annokseksi, jolla astma kuitenkin pysyy tehokkaasti hallinnassa.**

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

Pitkäkestoinen hoito suurilla inhaloitavilla kortikosteroidiannoksilla 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. Oireet ovat tavallisesti epämääräisiä. Niitä voivat olla ruokahaluttomuus, vatsakipu, painon lasku, väsymys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, tajunnantason aleneminen, hypoglykemia ja kouristukset. Lisähoitoa systeemisillä kortikosteroideilla on harkittava stressitilanteiden tai suunniteltujen leikkausten yhteydessä.

Potilaan siirtyessä Befoair-hoitoon on oltava varovainen, etenkin jos on syytä epäillä, että lisämunuaisen toiminta on heikentynyt aiemman steroidihoidon seurauksena.

Potilaan siirtyessä oraalista kortikosteroideista inhaloitavien kortikosteroidien käyttöön voi lisämunuaisreservin heikentymisen riski säilyä melko pitkään. Potilailla, jotka ovat aiemmin tarvinneet suuria kortikosteroidiannoksia kohtaushoitona tai saaneet pitkään hoitoa suurilla inhaloitavilla kortikosteroidiannoksilla, voi olla vastaava 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 (mukaan lukien sairaalahoitoa vaativan keuhkokuumeen) ilmaantuvuuden lisääntymistä.

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.

Lääkärin 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.

Befoair sisältää pienen määrän etanolia (alkoholia), 7 mg yhdessä painalluksessa, mikä vastaa etanolimäärää 0,2 mg/kg yhdessä kahden painalluksen annoksessa. Tavanomaisia annoksia käytettäessä etanolimäärä on merkityksettömän pieni, eikä siitä aiheudu potilaalle vaaraa.

#### 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, joita on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Beklometasonidipropionaatti metaboloituu esteraasientsyymien välityksellä hyvin nopeasti. Beklometasoni on vähemmän riippuvainen CYP3A-välitteisestä metaboliasta kuin jotkin muut kortikosteroidit, ja yleisesti 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

Beetasalpaajat voivat heikentää tai estää formoterolin vaikutusta. Befoair-valmistetta ei siksi saa käyttää samanaikaisesti beetasalpaajien (myöskään silmätippojen) kanssa, jollei käyttöön ole pakottavaa syytä.

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

Samanaikainen hoito kinidiinillä, disopyramidilla, prokaiinamidilla, fentiatsiineilla, antihistamiineilla, MAO:n estäjillä tai trisyklisillä masennuslääkkeillä saattaa pidentää QTc-aikaa ja lisätä kammioarytmian riskiä.

Lisäksi levodopa, levotyroksiini, oksitosiini ja alkoholi voivat heikentää sydämen beeta<sub>2</sub>-sympatomimeettien sietokykyä.

Samanaikainen hoito MAO:n estäjillä tai lääkeaineilla, joilla on samankaltaisia ominaisuuksia (kuten furatsolidoni ja prokarbatsiini), voi edistää hypertensiivisten reaktioiden ilmaantumista.

Arytmian riski suurenee, jos potilaalle annetaan hoidon aikana anestesia halogenoiduilla hiilivety-yhdisteillä.

Samanaikainen hoito ksantiinjohdannaisilla, steroideilla tai diureeteilla saattaa voimistaa beeta<sub>2</sub>-agonistien mahdollisia hypokaleemisia vaikutuksia (ks. kohta 4.4). Hypokaleemia voi lisätä alttiutta sydämen rytmihäiriöille, jos potilas saa hoitoa digitaalisglykosideilla.

Befoair sisältää pienen määrän etanolia. Jos potilas on erityisen herkkä ja saa disulfiraami- tai metronidatsolihoitoa, on olemassa teoreettinen yhteisvaikutusten riski.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Hedelmällisyys

Tietoja ihmisillä tehdyistä tutkimuksista ei ole. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa beklometasonidipropionaattiin liittyi naaraan hedelmällisyyden heikkenemistä ja alkioon kohdistuvaa toksisuutta, kun sitä annettiin suuria annoksia osana lääkeaineyhdistelmää (ks. kohta 5.3).

### Raskaus

HFA-134a-ponneaineen 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.

Ei ole olemassa oleellisia kliinisiä tietoja beklometasonidipropionaatin ja formoterolifumaraatin yhdistelmää sisältävän inhalaattorin käytöstä raskaana oleville naisille. Beklometasonidipropionaatin ja formoterolin yhdistelmällä tehdyissä eläinkokeissa havaittiin lisääntymiseen kohdistuvaa toksisuutta suuren systeemisen altistuksen jälkeen (ks. kohta 5.3). Koska beeta<sub>2</sub>-sympatomimeettisillä lääkeaineilla on tokolyyttisiä vaikutuksia, valmisteen käytössä on oltava varovainen synnytyksen lähestyessä. Formoterolin käyttöä ei suositella raskauden aikana, etenkin raskauden loppuvaiheissa tai synnytyksen aikana, jos saatavilla on toinen (turvallisempi) hoitovaihtoehto.

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

### Imetys

Ei ole olemassa oleellisia kliinisiä tietoja beklometasonidipropionaatin ja formoterolifumaraatin yhdistelmää sisältävän inhalaattorin 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.

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

On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Befoair-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

Koska Befoair 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 ( $\leq 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

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



Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	Nielutulehdus, sammus, 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 QTc-ajan piteneminen, EKG-muutokset, takykardia, takyarytmia, eteisvärinä*	Melko harvinaiset
	Kammiooperäiset lisälyönnit, rasisurintakipu ( <i>angina pectoris</i> )	Harvinaiset
Verisuonisto	Hyperemia, kasvojen ja kaulan punoitus	Melko harvinaiset
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dysfonia	Yleiset
	Yskä, limaa tuottava yskä, kurkun ärsytys, astmakiiri, nielun punoitus	Melko harvinaiset
	Paradoksinen bronkospasmi	Harvinaiset

	Hengenahdistus, astman paheneminen	Hyvin harvinaiset
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, suun kuivuminen, ruoansulatushäiriöt, nielemishäiriöt, polttava tunne huulissa, pahoinvointi, makuhäiriö	Melko harvinaiset
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina, ihottuma, liihakohoilu, nokkosihottuma	Melko harvinaiset
	Angioedeema	Harvinaiset
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristelut, lihassärky	Melko harvinaiset
	Lasten ja nuorten kasvun hidastuminen	Hyvin harvinaiset
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaistulehdus	Harvinaiset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Perifeerinen edeema	Hyvin harvinaiset
Tutkimukset	CRP-arvon suureneminen, verihiutaleiden määrän lisääntyminen, vapaiden rasvahappojen määrän lisääntyminen, veren insuliinipitoisuuden suureneminen, veren ketoaineiden määrän lisääntyminen, veren kortisolipitoisuuden pieneneminen*, verenpaineen kohoaminen	Melko harvinaiset
	Verenpaineen aleneminen	Harvinaiset
	Luuntiheyden väheneminen	Hyvin harvinaiset

\* Keuhkoahdistautia sairastavilla potilailla tehdyssä pivotaalitutkimuksessa yhdellä potilaalla, joka sai hoitoa 100 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattia sisältävällä yhdistelmäinhalaattorilla, raportoitiin hoitoon liittyvä keuhkokuume, joka ei ollut vakava. Muita haittavaikutuksia, joita havaittiin keuhkoahdistautia sairastaville potilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka saivat hoitoa 100 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattia sisältävällä yhdistelmäinhalaattorilla, olivat veren kortisolipitoisuuden pieneneminen ja eteisvärinä.

Muiden inhaloitavien valmisteiden tavoin myös tämän valmisteen käytön aikana voi ilmetä paradoksia bronkospasmeja (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 sieni-infektiot, suun kandidiaasi, dysfonia ja kurkun ärsytys.

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

Inhaloitavat kortikosteroidit (kuten beklometasonidipropionaatti) voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia etenkin, jos niitä käytetään suurina annoksina pitkän aikaa. Tällaisia vaikutuksia voivat olla lisämunuaisten toiminnan estyminen, luuntiheyden pieneneminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, kaihi ja glaukooma (ks. myös kohta 4.4).

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

### Pediatriset potilaat

#### Nuoret

12 viikon pituisessa tutkimuksessa, johon osallistui astmaa sairastavia nuoria potilaita, 100 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattia/annos sisältävän tutkimusvalmisteen turvallisuusprofiili ei eronnut beklometasonidipropionaattimonoterapian turvallisuusprofiilista.

#### Lapset

12 viikon pituisessa hoitajaksossa, jossa 5–11-vuotiaille astmaa sairastaville lapsille annettiin 50 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattia/annos sisältävää tutkimusvalmistetta, tutkimusvalmisteen turvallisuusprofiilin osoitettiin olevan samankaltainen kuin myyntiluvallisten markkinoilla olevien formoterolifumaraatin ja beklometasonidipropionaatin turvallisuusprofiilit näitä yhdisteitä erikseen käytettyinä.

Kun tätä samaa pediatrialle potilaille tarkoitettua valmistetta (50 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattia) annettiin astmaa sairastaville 5–11-vuotiaille lapsille 2 viikon ajan, kyseisen valmisteen ei kuitenkaan voitu osoittaa olevan vähintään samanveroinen (non-inferior) markkinoilla olevien formoterolifumaraatin 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Astmapotilailla tehdyissä tutkimuksissa on annettu 100 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattia sisältävää inhalaatiosumutetta enintään kaksitoista kumulatiivista annosta (beklometasonidipropionaatin kokonaisannos 1 200 mikrogrammaa, formoterolin 72 mikrogrammaa). Kumulatiivinen hoito ei aiheuttanut poikkeavuuksia elintoimintoihin, eikä vakavia tai vaikeita haittavaikutuksia havaittu.

Liialliset formoteroliannokset voivat aiheuttaa beeta<sub>2</sub>-agonisteille tyypillisiä vaikutuksia, kuten pahoinvointia, oksentelua, päänsärkyä, vapinaa, uneliaisuutta, sydämentykytystä, takykardiaa, kammioarytmiaa, QTc-ajan pitenemistä, metabolista asidoosia, hypokaleemiaa ja hyperglykemiaa.

Formoteroliyliannostuksen yhteydessä on annettava oireenmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa. Vakavat tapaukset edellyttävät sairaalahoitoa. Kardioselektiivisten beetasalpaajien käyttöä voidaan myös harkita, mutta vain erityistä varovaisuutta noudattaen, koska beetasalpaajien käyttö voi aiheuttaa bronkospasmeja. 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 määrityksillä. 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 voi olla tarpeen. Hoitoa jatketaan annoksilla, jotka riittävät pitämään astman riittävästi hoitotasapainossa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ahtauttavien hengitystiesairauksien lääkkeet, adrenergiset lääkeaineet yhd.valmisteina kortikosteroidien tai muiden lääkeaineiden kanssa  
ATC-koodi: R03AK08

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Befoair sisältää beklometasonidipropionaattia ja formoterolia. Näiden vaikuttavien aineiden vaikutusmekanismit ovat erilaiset. Kuten muidenkin inhaloitavien kortikosteroidien ja beeta<sub>2</sub>-agonistien yhdistelmien käytössä, myös tämän valmisteiden käytön yhteydessä astman pahenemisvaiheiden vähenemisessä havaitaan additiivinen vaikutus.

#### **Beklometasonidipropionaatti**

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

#### **Formoteroli**

Formoteroli on selektiivinen beeta<sub>2</sub>-agonisti, joka relaxoi korjaantuvaa hengitysteitä ahtauttavaa 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**

##### Befoair-valmisteiden kliininen teho ylläpitohoidossa

Aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa formoterolin lisääminen beklometasonidipropionaattihoitoon lievitti astman oireita ja paransi keuhkojen toimintaa sekä vähensi pahenemisjaksoja.

100 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattia sisältävän yhdistelmäinhalaattorin (ponneaineena HFA-yhdiste) vaikutusta keuhkojen toimintaan selvittäneessä 24 viikon mittaisessa tutkimuksessa kyseinen yhdistelmäinhalaattori oli vähintään yhtä tehokas kuin beklometasonidipropionaatin ja formoterolin vapaa yhdistelmä, ja teho oli parempi kuin beklometasonidipropionaatin yksinään käytettynä.

##### Befoair-valmisteiden kliininen teho ylläpitohoidossa ja tarvittaessa käytettäessä

1 701 astmapotilasta osallistui 48 viikkoa kestäväseen rinnakkaisryhmätutkimukseen. Beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattia sisältävän yhdistelmäinhalaattorin tehoa ylläpitohoidossa (1 inhalaatio kahdesti vuorokaudessa) ja tarvittaessa käytettäessä (enintään yhteensä 8 inhalaatiota vuorokaudessa) verrattiin beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattia sisältävän yhdistelmäinhalaattorin tehoon ylläpitohoidossa (1 inhalaatio kahdesti vuorokaudessa) tarvittaessa käytettävään salbutamolien kanssa aikuisilla potilailla, joilla oli huonossa hoitotasapainossa oleva keskivaikea tai vaikea astma. Tulokset osoittivat, että ylläpitohoitoon ja tarvittaessa käytetty beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattia sisältävä yhdistelmäinhalaattori pidensi merkittävästi ensimmäiseen vaikeaan astman pahenemiseen (\*) kuluvaa aikaa verrattuna beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattia sisältävään yhdistelmäinhalaattoriin

ylläpito-hoidossa tarvittaessa käytettävän salbutamolien kanssa ( $p < 0,001$  sekä ITT- että PP-populaatioissa). Vaikkeiden astman pahenemisvaiheiden määrä (potilasta kohti vuodessa) oli merkittävästi pienempi ylläpitohoito ja käyttö tarvittaessa -ryhmässä (0,1476) verrattuna salbutamoliryhmään (0,2239) (tilastollisesti merkitsevä vähenemä:  $p < 0,001$ ). Potilaat, jotka käyttivät beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattia sisältävää yhdistelmäinhalaattoria ylläpitohoitoon ja tarvittaessa, saavuttivat kliinisesti merkitsevästi 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 vuorokautta kestävästä systeemistä steroidihoitoa.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa 100 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattia sisältävän yhdistelmäinhalaattorin 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 metakoliinia litistusta.

## **Pediatriet potilaat**

### Nuoret

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

### Lapset

Kerta-annos pediatrialle potilaille tarkoitettulla yhdistelmäinhalaattorilla, 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. 50 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattia sisältävän yhdistelmäinhalaattorin osoitettiin olevan vähintään samanveroinen (non-inferior) vapaan yhdistelmän kanssa 12 tuntia aamuannoksen jälkeen mitatun FEV<sub>1</sub>: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 hoitojaksossa, jossa pediatrialle potilaille tarkoitettua 50 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattia sisältävää valmistetta annettiin AeroChamber Plus -tilajatkkeen kautta astmaa sairastaville 5–11-vuotiaille potilaille, ei voitu osoittaa valmisteen paremmuutta beklometasonidipropionaattimonoterapiaan nähden eikä samanveroisuutta (non-inferiority) beklometasonidipropionaatin ja formoterolifumaraatin vapaan yhdistelmän kanssa keuhkotoiminnan parametrien perusteella (ensisijainen muuttuja: aamulla ennen lääkeannosta mitatun PEF-arvon muutos).

## **Keuhkoahautauti**

Kahdessa 48 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa selvitettiin vaikutuksia vaikea-asteista keuhkoahautautia (30 % < FEV<sub>1</sub> % < 50 %) sairastavien potilaiden keuhkojen toimintaan ja pahenemisvaiheiden esiintyvyyteen (pahenemisvaiheet määriteltiin suun kautta otettaviksi steroidikuureiksi ja/tai antibioottikuureiksi ja/tai sairaalahoitoon ottamisiksi ja/tai sairaalahoitojaksoiksi).

Yhdessä pivotaalitutkimuksessa todettiin 12 viikon hoidon jälkeen sekä jokaisen hoitopaikassa käynnin yhteydessä koko hoitajakson (48 viikkoa) ajan keuhkojen toiminnan merkittävä paraneminen (toinen ensisijainen päätetapahtuma: FEV<sub>1</sub>-muutos ennen annoksen ottamista) verrattuna formoteroliin (korjattu keskimääräinen ero beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattia sisältävän yhdistelmäinhalaattorin ja formoterolin välillä: 69 ml). Tutkimuksessa osoitettiin, että pahenemisvaiheiden keskimääräinen lukumäärä potilasta kohden vuodessa (pahenemisvaiheiden lukumäärä, toinen ensisijainen päätetapahtuma) väheni beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattia sisältävän yhdistelmäinhalaattorin käytön 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:n keuhkohtaumatautia sairastavan potilaan 48 viikon hoitajakson aikana. Beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattia sisältävä yhdistelmäinhalaattori pidensi lisäksi aikaa ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen tilastollisesti merkitsevästi formoteroliin verrattuna. Beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattia sisältävän yhdistelmäinhalaattorin 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) beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattia sisältävän yhdistelmäinhalaattorin paremmuus formoterolihoitoon nähden FEV<sub>1</sub>-muutoksen suhteen ennen annosta ja osoitettiin beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattia sisältävän yhdistelmäinhalaattorin vertailukelpoisuus (non-inferiority) budesonidia ja formoterolia sisältävän yhdistelmävalmisteen suhteen samojen muuttujien perusteella.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Kiinteäannoksisen beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattia sisältävän yhdistelmävalmisteen aiheuttamaa systeemistä altistusta on verrattu näiden komponenttien erikseen käytettynä aiheuttamaan altistukseen.

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa tutkimushenkilöt saivat kerta-annoksen beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattia sisältävää kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta (neljä 100 mikrogramman/6 mikrogramman annosta) tai kerta-annoksen beklometasonidipropionaattia (kloorifluorihilivety) (neljä 250 mikrogramman annosta) ja formoterolia (ponneaineena HFA) (neljä 6 mikrogramman annosta), beklometasonidipropionaatin pääasiallisen metaboliitin (beklometasoni-17-monopropionaatin) AUC-arvo oli kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta käytettäessä 35 % pienempi ja plasman huippupitoisuus 19 % pienempi kuin käytettäessä vähemmän hienojakoista beklometasonidipropionaattivalmistetta (kloorifluorihilivety). Imeytyminen oli sitä vastoin nopeampaa (0,5 h vs. 2 h) käytettäessä kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta kuin käytettäessä vähemmän hienojakoista beklometasonidipropionaattivalmistetta (kloorifluorihilivety) yksinään. Formoterolin huippupitoisuus plasmassa oli samankaltainen kiinteäannoksisen ja vapaa-annoksisen yhdistelmän annon jälkeen, ja systeeminen altistus oli hieman suurempi kiinteäannoksisen yhdistelmän annon jälkeen kuin vapaa-annoksisen yhdistelmän käytön jälkeen.

Beklometasonidipropionaatin ja formoterolin välillä ei havaittu merkkejä farmakokineettisistä tai farmakodynaamisista (systeemisistä) yhteisvaikutuksista.

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 inhalaattoriin 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 pitoisuudet plasmassa olivat verrannollisia kaikissa kolmessa ryhmässä inhalaation jälkeisten 24 tunnin ajan. Beklometasonidipropionaatin kokonaisaltistus (toisin kuin aktiivisen metabolitiin eli beklometasoni-17-monopropionaatin) oli keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla suurempi verrattuna astmapotilaiden ja terveiden vapaaehtoisten pitoisuuksiin plasmassa.

## **Pediatriset potilaat**

### Nuoret

Kerta-annosten farmakokinetiikka arvioineessa tutkimuksessa (neljä 100 mikrogramman/6 mikrogramman annosta) beklometasonidipropionaattia 100 mikrogrammaa ja formoterolifumaraattia 6 mikrogrammaa sisältävän inhalaattorin 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 beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattia sisältävää yhdistelmäinhalaattoria käytettäessä matalampi kuin vapaata yhdistelmää käytettäessä (piste-estimaatti beklometasoni-17-monopropionaatin [B17MP]  $C_{max}$ -arvojen korjattujen geometrinen keskiarvojen suhteelle 84,38 %; 90 %:n CI: 70,22; 101,38).

Kun beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattia sisältävää yhdistelmäinhalaattoria 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 %:n 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 siitä, 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 100 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattia sisältävää yhdistelmäinhalaattoria 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.

### Lapset

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

kokonaisaltistus. Sen sijaan  $C_{max}$ -arvo oli 50 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattia sisältävää tutkimusvalmistetta käytettäessä hiukan matalampi kuin vapaata yhdistelmää käytettäessä (piste-estimaatti korjattujen geometristen keskiarvojen suhteelle 92 %; 90 %:n 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 esiintyvien 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. Inhalaation jälkeinen 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 luonteenomaista 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 polaarina metaboliiteina 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.

#### Erityisryhmät

Beklometasonidipropionaatin farmakokinetiikkaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 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 tietyn mitatun lääkemäärän 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 puoliintumisaikaksi on määritetty 2–3 tuntia. Formoterolin imeytyminen on lineaarista, kun inhalaationa otettu formoterolifumaraattiannos on 12–96 mikrogrammaa.



### 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 mikrogrammaa. Annoksesta erittyi muuttumattomana keskimäärin 8 % ja kokonaisformoteroliannoksesta 25 %. Plasmassa esiintyvien pitoisuuksien mittaukset osoittivat, että 12 terveen vapaaehtoisen otettua inhalaationa kerta-annoksen 120 mikrogrammaa, keskimääräinen 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 ollut näyttöä siitä, että toinen enantiomeeri kumuloituisi suhteellisesti enemmän kuin toinen toistuvan annon jälkeen.

Kun valmistetta annettiin terveille vapaaehtoisille suun kautta (40–80 mikrogrammaa), annoksesta 6–10 % havaittiin virtsassa muuttumattomana 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.

### Erytisryhmät

#### *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 sydän- ja verisuonivaikutuksiin, joita ilmenee lähinnä koirilla. Annettaessa valmistetta yhdistelmänä ei havaittu toksisuuden lisääntymistä eikä todettu odottamattomia löydöksiä.

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 sikiön kehityksen poikkeavuuksia, kuten suulakihalkiota ja kohdunsisäisen kehityksen hidastumista. Beklometasonidipropionaatin ja formoterolin yhdistelmän käytön yhteydessä havaitut vaikutukset aiheutuivat todennäköisesti beklometasonidipropionaatista. Tällaisia vaikutuksia havaittiin vain suurella systeemillä altistuksella aktiiviselle metaboliitille beklometasoni-17-monopropionaatille (200-kertainen altistus verrattuna potilailla odotettavissa oleviin pitoisuuksiin plasmassa). Lisäksi tiineyden ja synnytyksen pitkittymistä esiintyi enemmän. Tämä vaikutus liittyi eläinkokeiden perusteella todettuihin beeta<sub>2</sub>-sympatomimeettien tokolyyttisiin vaikutuksiin. Tällaisia vaikutuksia havaittiin, kun emon plasman formoterolipitoisuus oli pienempi kuin beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattia sisältävää yhdistelmäinhalaattoria käyttävien potilaiden odotetut pitoisuudet.

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

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien prekliinisten tutkimusten tulokset CFC-yhdisteitä sisältämättömästä ponneaineesta HFA-134a eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Norfluraani (HFA-134a)  
Etanoli, vedetön  
Kloorivetyhappo, väkevä (pH:n säätämiseen)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

21 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Ennen lääkkeen toimittamista apteekista potilaalle:  
Säilytä jääkaapissa (2–8 °C) enintään 18 kuukautta.

Valmisteen apteekista potilaalle toimittamisen jälkeen:  
Säilytä alle 25 °C enintään 3 kuukautta.

Säiliö sisältää paineistettua nestettä. Ei saa altistaa yli 50 °C:n lämpötiloille. Säiliötä ei saa puhkaista.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko**

Inhalaationeste on pakattu paineistettuun alumiinisäiliöön, joka on suljettu lääkemäärää mittaavalla venttiilillä. Säiliö on asetettu polypropeenimuoviseen inhalaattoriin, jossa on laskuri (120 annosta) ja suukappale, joka on varustettu muovisella polypropeenisuojuksella.

Yksi pakkaus sisältää yhden paineistetun säiliön, josta saa 120 annosta.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

*Apteekille:*

Merkitse pakkaukseen päivämäärä, jolloin valmiste on toimitettu potilaalle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

40923

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.6.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Befoair 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 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

#### Hjälpämnen med känd effekt

Befoair innehåller en liten mängd etanol (alkohol), 7 mg per inhalation, vilket motsvarar 0,2 mg/kg per dos med två inhalationer.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsspray, lösning.

Behållaren innehåller en klar lösning.

Behållaren är placerad i en plastinhalator med ett munstycke försett med en skyddshylsa.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Astma

Befoair är indicerad för regelbunden behandling av astma när kombinationsbehandling (inhalationssteroid och långverkande beta<sub>2</sub>-agonist) är lämplig:

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och vid behovsmedicinering med inhalerad kortverkande beta<sub>2</sub>-agonist

eller

- patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande beta<sub>2</sub>-agonist.

##### Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Symtomatisk behandling av patienter med svår KOL (FEV<sub>1</sub> < 50 % av förväntat normal) och tidigare upprepade exacerbationer och som har signifikanta symtom trots regelbunden behandling med långverkande bronkdilaterare.

Befoair är indicerad för vuxna.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

#### **Astma**

Befoair är inte avsedd för initial astmabehandling. Doseringen av de i Befoair 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 beta<sub>2</sub>-agonist och/eller kortikosteroid i separata inhalatorer ordinerats.

Beklometasondipropionat i Befoair 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 Befoair motsvaras av 250 mikrogram beklometasondipropionat i en icke-extrafin formulering). Därför ska den totala dygnsdosen beklometasondipropionat administrerat som Befoair 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 Befoair; dosen av beklometasondipropionat ska vara lägre och anpassas individuellt för patienten.

Det finns två behandlingssätt:

- A. Underhållsbehandling:** Befoair används som underhållsbehandling med en separat kortverkande bronkdilaterare vid behov.
- B. Underhålls- och vidbehovsbehandling:** Befoair används som underhållsbehandling men även som vidbehovsbehandling för symtomlindring.

#### **A. Underhållsbehandling**

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

*Rekommenderad dosering för vuxna (från 18 år):*

1 eller 2 inhalationer 2 gånger dagligen.

Den maximala dygnsdosen är 4 inhalationer.

#### **B. Underhålls- och vidbehovsbehandling**

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

Befoair 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 Befoair bör följas noggrant med avseende på dosrelaterade biverkningar.

*Rekommenderad dosering för vuxna (från 18 år):*

Rekommenderad underhållsdos är 1 inhalation 2 gånger dagligen (1 inhalation på morgonen och 1 inhalation på kvällen).

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 och formoterolfumaratdihydrat för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information om 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 Befoair förblir optimal och endast ändras efter rådgivning med läkaren. Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll uppnås. När långvarig kontroll av symtomen upprätthålls med lägsta rekommenderade dos, kan nästa steg vara ett försök med enbart inhalationssteroid.

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

### **KOL**

#### *Rekommenderad dosering för vuxna (från 18 år):*

2 inhalationer 2 gånger dagligen.

#### Särskilda patientgrupper

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

#### Administreringssätt

Befoair är avsedd för inhalation.

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

På baksidan av Befoair inhalator finns en dosräknare/-indikator som visar hur många doser som finns kvar i inhalatorn. För inhalator med 120 doser, varje gång patienten pressar ner behållaren sprayas en dos av läkemedlet ut och dosräknaren räknar ner en dos. Patienter ska rådas att inte tappa inhalatorn då detta kan medföra att dosräknaren räknar ner.

#### Testning av inhalatorn

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

#### Användning av inhalatorn

Om inhalatorn har utsatts för stark kyla, bör patienten värma den med händerna några minuter innan användning. Patienten bör aldrig värma den på konstgjord väg. Om möjligt, bör patienten alltid stå eller sitta upprätt vid inhalering.

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 tryckbehållaren 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 metallbehållaren 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 inhalatorn med hjälp av 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 händerna. Båda pekfingerarna ska då placeras på toppen av inhalatorn och båda tummarna under inhalatorn.

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

Tryckbehållare. Patienten ska instrueras att inte utsätta behållaren för temperaturer över 50 °C och att inte punktera behållaren.

### Rengöring

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

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

## 4.3 Kontraindikationer

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

## 4.4 Varningar och försiktighet

Befoair 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, svår hjärtsjukdom, särskilt akut myokardinfarkt, ischemisk hjärtsjukdom, kongestiv hjärtinsufficiens, ocklusiv kärlsjukdom, speciellt arterioskleros, arteriell hypertension och aneurysm.

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

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

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid beta<sub>2</sub>-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 såsom xantinderivat, steroider och diuretika (se avsnitt 4.5). Försiktighet rekommenderas också vid instabil astma, eftersom patienten då kan använda flera bronkdilaterare som anfallsmediciner. 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 Befoair inte administreras inom 12 timmar före anestesi på grund av risken för hjärtarytmier.

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

Det rekommenderas att behandling med Befoair inte avslutas abrupt.

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

Behandling med Befoair 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 Befoair. Patienter ska uppmanas att fortsätta behandlingen men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med Befoair.

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsande andning och andnöd omedelbart efter dosering. Detta ska omedelbart behandlas med en kortverkande bronkdilaterare för inhalation. Befoair ska sättas ut omedelbart, patienten bedömas och alternativ terapi ges om det är nödvändigt.

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

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

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

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



## **patienten följs upp regelbundet och att dosen av inhalede kortikosteroider trappas ned till lägsta möjliga dos som effektivt håller astman under kontroll.**

Farmakokinetiska data efter en enstaka dos (se avsnitt 5.2) har visat att användning av beklometasondipropionat / formoterolfumarat kombinationsinhalator 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 en kombinationsinhalator för beklometasondipropionat / formoterolfumarat med nämnda andningsbehållare.

Långtidsbehandling med höga doser inhalede kortikosteroider kan resultera i binjuresuppression och akut binjurekris hos patienten. Barn under 16 år som använder högre doser än rekommenderat av inhalede beklometasondipropionat löper särskild risk. Situationer som möjligen kan utlösa akut binjurekris inkluderar trauma, kirurgi, infektion eller hastig minskning av dosen. Symtomen är oftast vaga och kan innefatta anorexi, buksmärta, viktminskning, 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 Befoair, särskilt vid misstanke om störd binjurebarkfunktion på grund av tidigare systemisk steroidbehandling.

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

### Pneumoni hos patienter med KOL

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalede kortikosteroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier.

Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhalede kortikosteroider när det gäller pneumoniriskens storleksordning.

Läkare bör vara fortsatt vaksamma när det gäller möjlig utveckling av pneumoni hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på sådana infektioner överlappar symtomen på KOL-exacerbationer.

Risikfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar nuvarande rökning, hög ålder, lågt kroppsmasseindex (BMI) och allvarlig KOL.

Patienten ska instrueras att skölja eller gurgla munnen med vatten eller borsta tänderna efter inhalation av den ordinerade dosen för att minimera risken för orofaryngeal candidainfektion.

Befoair innehåller en mindre mängd etanol (alkohol), 7 mg per inhalation, motsvarande 0,2 mg/kg per dos med två inhalationer. Vid normal dosering är mängden etanol försumbar och utgör ingen risk för patienten.

### Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och lokal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar 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 lokala kortikosteroider.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Farmakokinetiska interaktioner

Beklometasondipropionat 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 samtidig användning med sådana läkemedel.

### Farmakodynamiska interaktioner

Betablockare kan försvaga eller upphäva effekten av formoterol. Befoair ska därför inte användas ihop med betablockare (inklusive ögondroppar) om det inte finns starka skäl.

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

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, fentiaziner, antihistaminer, monoaminoxidashämmare (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 beta<sub>2</sub>-sympatomimetika.

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

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

Samtidig behandling med xantinderivat, steroider eller diuretika kan potentiera en möjlig hypokalemisk effekt av beta<sub>2</sub>-agonister (se avsnitt 4.4). Hypokalemi kan öka benägenheten för hjärtarytmi hos patienter som behandlas med digitalisglykosider.

Befoair 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

### Fertilitet

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

### Graviditet

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.

Det finns inga kliniskt relevanta data från behandling med beklometasondipropionat/formoterolfumarat-kombinationsinhalator hos gravida kvinnor. Djurstudier med beklometasondipropionat och formoterol i kombination har visat reproduktionstoxikologiska effekter efter hög systemisk exponering (se avsnitt 5.3). På grund av de tokolytiska effekterna av beta<sub>2</sub>-sympatomimetika ska särskild omsorg visas inför förlossning. Formoterol rekommenderas inte för användning under graviditet, särskilt inte i slutet av graviditeten eller under förlossningsarbetet, om det finns ett säkrare alternativ.

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

#### Amning

Det finns inga kliniskt relevanta data från behandling med beklometasondipropionat/formoterolfumarat kombinationsinhalator hos ammande kvinnor. Även om djurdata saknas är det rimligt att förmoda att beklometasondipropionat, 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.

Befoair ska endast användas under amning om den förväntade nyttan överväger tänkbara risker. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Befoair efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

#### **4.8 Biverkningar**

Eftersom Befoair innehåller beklometasondipropionat och formoterolfumaratdihydrat förväntas samma biverkningsmönster som finns rapporterat för respektive substans. Samtidig administrering av de två substanserna har inte bidragit till ökad förekomst av biverkningar. Biverkningar relaterade till beklometasondipropionat och formoterol, administrerade som en fast kombination 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
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 elektrokardiogram (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, erytem i svalget	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*, blodtrycksökning	Mindre vanliga
	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 och formoterolfumarat i kombination, 100 mikrogram/6 mikrogram per dos. Andra biverkningar som observerades under behandling med beklometasondipropionat och formoterolfumarat i kombination 100 mikrogram/6 mikrogram i kliniska prövningar på KOL-patienter: 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 Befoair.

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.

#### Pediatrik population

##### Ungdomar

I en 12-veckors studie på ungdomar med astma skiljde sig säkerhetsprofilen för Befoair 100 mikrogram/6 mikrogram inte från säkerhetsprofilen för beklometasondipropionat i monoterapi.

##### Barn

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

Samma pediatrika formulering av beklometasondipropionat/formoterolfumarat 50 mikrogram/6 mikrogram, administrerat till barn mellan 5–11 år med astma under 2 veckor, uppvisade dock inte icke-underlägsenhet i förhållande till den fria kombinationen av de marknadsförda substanserna formoterolfumarat 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 (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Inhalerade doser av beklometasondipropionat/formoterolfumarat 100 mikrogram/6 mikrogram per dos upp till tolv på varandra följande spraydoser (totalt 1200 mikrogram beklometasondipropionat och 72 mikrogram formoterol) har studerats hos astmatiska patienter. Behandlingen orsakade inte några onormala effekter på vitala tecken och varken allvarliga eller svåra biverkningar observerades.

Överdosis av formoterol kan leda till effekter typiska för beta<sub>2</sub>-agonister: illamående, kräkningar, huvudvärk, tremor, somnolens, hjärtklappning, takykardi, ventrikulära arytmier, förlängt QTc-intervall, metabolisk 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 i kombination med kortikosteroider eller övriga medel, exkl. antikolinergika, ATC-kod: R03AK08

#### Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Befoair innehåller beklometasondipropionat och formoterol. Dessa två aktiva substanser har olika verkningsmekanism. I likhet med andra kombinationer av inhalationskortikosteroider och beta<sub>2</sub>-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 beta<sub>2</sub>-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 Befoair 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 100 mikrogram/6 mikrogram kombinationsinhalator (HFA) minst likvärdig jämfört med den fria kombinationen av beklometasondipropionat och formoterol samt bättre än behandling med enbart beklometasondipropionat.

### Klinisk effekt av Befoair underhålls- och vidbehovsbehandling

I 701 patienter med astma deltog i en 48-veckors studie med parallella grupper. I studien jämfördes effekten av beklometasondipropionat/formoterolfumarat-kombinationsinhalator som underhållsbehandling (1 inhalation två gånger dagligen) och vidbehovsbehandling (totalt upp till 8 inhalationer per dag) med beklometasondipropionat/formoterolfumarat-kombinationsinhalator underhållsbehandling (1 inhalation två gånger dagligen) plus salbutamol vidbehovsbehandling hos vuxna patienter med okontrollerad moderat till svår astma.

Beklometasondipropionat/formoterolfumarat-kombinationsinhalator som underhålls- och vidbehovsbehandling gav en signifikant längre tid till första svåra exacerbationen (\*) jämfört med kombinationen beklometasondipropionat/formoterolfumarat-kombinationsinhalator som 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 kombinationen beklometasondipropionat/formoterolfumarat med kombinationsinhalator som underhålls- och vidbehovsbehandling uppnådde en kliniskt signifikant förbättring av astmakontroll. Både det genomsnittliga antalet vid behovs-inhalationer 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 100 mikrogram/6 mikrogram kombinationsinhalator en snabb bronkodilaterande effekt och en snabb lindring av symtom på dyspné vilket liknar effekten av salbutamol 200 mikrogram/dos hos astmatiska patienter då metakolin används för att ge bronkokonstriktion.

## **Pediatrik population**

### Ungdomar

I en 12-veckors studie på ungdomar med astma var beklometasondipropionat/formoterolfumarat 100 mikrogram/6 mikrogram kombinationsinhalator 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.

### Barn

Den bronkdilaterande effekten av en engångsdos av beklometasondipropionat/formoterolfumarat-kombinationsinhalator i en experimentell pediatrik formulering med beklometasondipropionat och formoterolfumarat 50 mikrogram/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/formoterolfumarat-kombinationsinhalator 50 mikrogram/6 mikrogram jämfört med den fria kombinationen, med avseende på genomsnittligt FEV<sub>1</sub> 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 mikrogram/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 PEF 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 % <FEV<sub>1</sub> % < 50 %) utvärderades i två studier som varade 48 veckor.

Den ena pivotala studien visade en signifikant förbättring av lungfunktionen (primär ändpunkt var förändring i FEV<sub>1</sub> före dos) jämfört med formoterol efter 12 veckors behandling (justerad genomsnittlig skillnad mellan beklometasondipropionat/formoterolfumarat kombinationsinhalator 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, koprimerad ändpunkt) vid behandling med beklometasondipropionat/formoterolfumarat-kombinationsinhalator jämfört med formoterolbehandling (justerad genomsnittlig frekvens 0,80 jämfört med 1,12 i formoterolgruppen, justerat förhållande 0,72, p < 0,001) under behandlingsperioden på 48 veckor hos totalt 1199 patienter med KOL. Dessutom förlängde beklometasondipropionat/formoterolfumarat-kombinationsinhalator tiden till den första exacerbationen på ett statistiskt signifikant sätt jämfört med formoterol. Överlägsenheten av beklometasondipropionat/-formoterolfumarat-kombinationsinhalator 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-kombinationsinhalator jämfört med formoterolbehandling vad gäller förändring i FEV<sub>1</sub> före dos i slutet av behandlingen (48 veckor) och visade icke-underlägsenhet av beklometasondipropionat/formoterolfumarat-kombinationsinhalator 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 (beklometasondipropionat/formoterolfumarat-inhalationslösning) 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 mikrogram /6 mikrogram) eller en enstaka dos av beklometasondipropionat freon (4 doser à 250 mikrogram) och formoterol HFA (4 doser à 6 mikrogram), var arean under kurvan (AUC) för huvudmetaboliten (beklometason-17-monopropionat) av beklometasondipropionat och dess maximala plasmakoncentration 35 % respektive 19 % lägre med den fasta kombinationen än med den icke-extrafina formuleringen av beklometasondipropionat freon. Däremot var absorptionshastigheten högre (0,5 kontra 2 timmar) med den fasta kombinationen jämfört med den icke-extrafina formuleringen av beklometasondipropionat freon enbart. För formoterol var maximal plasmakoncentration likartad mellan den fasta kombinationen och extemporekombinationen och den systemiska exponeringen var något högre efter administrering av beklometasondipropionat/formoterolfumarat än med extemporekombinationen.



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 (jämfört med den aktiva metaboliten beklometason-17-monopropionat) var högre hos KOL-patienter jämfört med plasmanivåerna hos astmapatienter och friska försökspersoner.

## **Pediatrik population**

### Ungdomar

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

När andningsbehållare inte användes tyder tillgängliga data på en lägre maximal plasmakoncentration av inhalerad kortikosteroidkomponent från beklometasondipropionat/formoterolfumarat-kombinationsinhalator 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/formoterolfumarat-kombinationsinhalator användes med en andningsbehållare ökade maximal plasmakoncentration av formoterol med cirka 68 % jämfört med den fria kombinationen (punkttestimatkvoter 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/formoterolfumarat-kombinationsinhalator 100 mikrogram/6 mikrogram utan andningsbehållare hos ungdomar producerade en lägre total systemisk exponering ( $AUC_{0-t}$ ) av beklometason-17-monopropionat eller ekvivalent för formoterol jämfört med den totala systemiska exponeringen som observerats hos vuxna. Dessutom var den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ ) för båda substanserna lägre hos ungdomar än hos vuxna.

### Barn

En farmakokinetisk singeldosstudie visade att pediatrik experimentell formulering av beklometasondipropionat/formoterolfumarat 50 mikrogram/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/formoterolfumarat-kombinationsinhalator 50 mikrogram/6 mikrogram 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/formoterolfumarat-kombinationsinhalator 50 mikrogram/6 mikrogram 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 som 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 genom gastrointestinal absorption av den svelda dosen. Biotillgängligheten av svalt beklometasondipropionat är emellertid försumbar, presystemisk 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 beklometasondipropionat och dess aktiva metabolit av hög plasmaclearance (150 respektive 120 liter/timme) och med en liten distributionsvolym vid steady state för beklometasondipropionat (20 liter) och högre vävnadsdistribution för den aktiva metaboliten (424 liter).

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 timme respektive 2,7 timmar för beklometasondipropionat respektive beklometason-17-monopropionat.

#### Särskilda grupper

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. Andelen inhalerad dos som sväljs efter administrering med inhalationsspray (metered dose inhaler, MDI) kan variera mellan 60 % och 90 %. Minst 65 % av den svelda andelen absorberas från magtarmkanalen. Maximal plasmakoncentration av oförändrad substans inträffar inom 0,5–1 timme efter oral administrering. Plasmaproteinbindning 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 mikrogram formoterolfumarat.

### Metabolism

Formoterol metaboliseras till stor del och den viktigaste metaboliseringsvägen medför direkt konjugering av fenol-hydroxyl-gruppen. Glukuronidsyrakonjugatet 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 mikrogram. I genomsnitt utsöndrades 8 % respektive 25 % av dosen som oförändrad substans respektive totalformoterol. Baserat på uppmätta plasmakoncentrationer hos 12 friska försökspersoner efter inhalation av en enstaka dos på 120 mikrogram, bestämdes den genomsnittliga halveringstiden till 10 timmar. R,R- respektive S,S-enantiomererna representerade cirka 40 % respektive 60 % av oförändrad substans i urinen. Det relativa förhållandet av de två enantiomererna förblev konstant för det studerade doseringsintervallet och det visades ingen relativ ackumulering av den ena eller andra enantiomeren efter upprepad dosering.

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

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

### Särskilda grupper

#### *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, givet i kombination eller var för sig, bestod huvudsakligen av 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 i 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 kombinationen av beklometasondipropionat/formoterol orsakades av beklometasondipropionat. Dessa effekter noterades endast vid hög systemisk exponering för den aktiva metaboliten beklometason-17-monopropionat (200 gånger förväntad plasmanivå hos patienter). Dessutom har förlängd gestation och förlossning visats i djurstudier, detta är effekter som är knutna till den kända tokolytiska effekten av beta<sub>2</sub>-sympatomimetika. Dessa effekter noterades när formoterols plasmanivåer hos moderdjuret var lägre än de som förväntas hos patienter behandlade med beklometasondipropionat/-formoterolfumarat-kombinationsinhalator.

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

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

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Norfluran (HFA-134a)  
Vattenfri etanol  
Saltsyra, koncentrerad (för pH-justering)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

21 månader

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Före utlämnande till patient:  
Förvaras i kylskåp (2–8 °C) i högst 18 månader.

För patienter:  
Förvaras vid högst 25 °C i högst 3 månader.

Behållaren innehåller en komprimerad vätska. Denna får ej utsättas för temperaturer högre än 50 °C. Behållaren får ej punkteras.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Inhalationslösningen är innesluten i en tryckbehållare av aluminium, förseglad med en doseringsventil och placerad i en polypropeninhalator med ett munstycke försett med en skyddshylsa av polypropen. Plastinhalatorn har en integrerad dosräknare för 120 doser.

Varje förpackning innehåller 1 inhalator som ger 120 doser.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

*För apotek:*  
Ange datum för utlämnande till patienten på förpackningen.  
Säkerställ att det är minst 3 månader mellan expeditjonsdatum och utgångsdatum som är tryckt på förpackningen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

40923

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

26.6.2023