

 15. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ambofoz, inhalationsspray, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

33874

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ambofoz

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver afmålt dosis (den dosis der kommer ud af ventilen) indeholder:

100 mikrogram beclometasondipropionat og 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Dette svarer til en afgivet dosis på 84,6 mikrogram beclometasondipropionat og 5,0 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 6,9 mg alkohol (vandfri ethanol) pr. spray (den dosis der kommer ud af ventilen).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationsspray, opløsning.

Farveløs til gullig opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Astma

Ambofoz er indiceret til regelmæssig behandling af astma, hvor anvendelse af en kombination (kortikosteroider til inhalation og langtidsvirkende beta2-agonist) er hensigtsmæssig:

* hos patienter, der ikke er velkontrolleret på kortikosteroider til inhalation og hurtigvirkende beta2-agonister ved behov eller
* hos patienter, der allerede er velkontrolleret på både kortikosteroider til inhalation og langtidsvirkende beta2-agonister.

KOL

Symptomatisk behandling af patienter med svær kronisk obstruktiv lungesygdom (FEV1 < 50 % af forventet normalværdi) og tidligere gentagne eksacerbationer, som har betydelige symptomer på trods af regelmæssig behandling med langtidsvirkende bronkodilator.

**4.2 Dosering og administration**

Ambofoz anvendes til inhalation.

Dosering

ASTMA

Ambofoz bør ikke anvendes ved initial behandling af astma. Doseringen af komponenterne i Ambofoz er individuel og bør justeres efter astmaens sværhedsgrad. Dette bør ikke kun overvejes, når behandling med et kombinationsprodukt indledes, men også ved justering af dosis. Hvis en patient har behov for en dosiskombination, som er forskellig fra den i kombinationssprayen, bør der ordineres beta2-agonister og/eller kortikosteroid i separate sprays.

Beclometasondipropionat i Ambofoz er karakteriseret ved en ekstra fin partikelstørrelses­fordeling, hvilket resulterer i en mere potent virkning end beclometasondipropionat-formuleringer, som ikke har denne ekstra fine partikelstørrelsesfordeling (100 mikrogram ekstra fint beclometasondipropionat i Ambofoz svarer til 250 mikrogram af en ikke-ekstra fin formulering af beclometasondipropionat). Derfor skal den totale administrerede daglige dosis af beclometasondipropionat i Ambofoz være mindre end den totale daglige dosis beclometasondipropionat, som administreres i en ikke-ekstra fin formulering.

Dette bør tages med i overvejelserne, når en patient overflyttes fra behandling med en ikke-ekstra fin formulering af beclometasondipropionat til Ambofoz. Dosis af beclometasondipropionat skal mindskes og tilpasses patienternes individuelle behov.

Der er to fremgangsmåder til behandling:

1. Vedligeholdelsesbehandling: Ambofoz tages som almindelig vedligeholdelses­behandling sammen med en separat hurtigvirkende bronkodilator efter behov.
2. Vedligeholdelses‑ og lindrende behandling: Ambofoz tages som almindelig vedligeholdelsesbehandling og efter behov ved astmasymptomer.

***A.*** *Vedligeholdelsesbehandling:*

Patienterne bør rådes til altid at have deres separate hurtigvirkende bronkodilator tilgængelig til hurtig indsættende effekt.

Anbefalede doser til voksne fra 18 år:

Én eller to inhalationer 2 gange daglig.

Maksimumdosis er 4 inhalationer daglig.

***B.*** *Vedligeholdelses‑ og lindrende behandling:*

Patienterne tager deres daglige vedligeholdelsesdosis af Ambofoz, og i tillæg tager de Ambofoz efter behov ved astmasymptomer. Patienterne bør rådes til altid at have Ambofoz tilgængelig til hurtig indsættende effekt.

Ambofoz vedligeholdelses- og lindrende behandling skal især overvejes til patienter med:

* ikke fuldstændigt kontrolleret astma og ved behov for lindrende medicin
* astmaeksacerbationer i anamnesen, som krævede medicinsk intervention.

Der er behov for nøje overvågning for dosisrelaterede bivirkninger hos patienter, som ofte tager et højt antal Ambofoz-inhalationer på behovsbasis.

*Anbefalede doser til voksne fra 18 år:*

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 1 inhalation to gange dagligt (1 inhalation om morgenen og 1 inhalation om aftenen).

Patienterne bør tage 1 ekstra inhalation efter behov ved symptomer. Hvis symptomerne fortsat findes efter nogle få minutter, skal der tages en ekstra inhalation.

Den maksimale dosis er 8 inhalationer.

Patienter, der dagligt har et hyppigt forbrug af disse inhalationer til hurtig indsættende effekt, tilrådes kraftigt at søge læge. Deres astma bør bedømmes igen, og deres vedligeholdelsesbehandling bør genovervejes.

*Anbefalede doser til børn og unge under 18 år:*

Sikkerheden og virkningen af Ambofoz hos børn og unge under 18 år er ikke dokumenteret. Data for anvendelse af beclometason/formoterol til behandling af børn i alderen 5‒11 år og unge i alderen 12‒17 år er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Patienterne bør løbende kontrolleres af en læge, så dosis af Ambofoz forbliver optimal og kun ændres i samråd med lægen. Dosis bør titreres til den laveste dosis, hvor effektiv kontrol af symptomer kan fastholdes. Når symptomerne kan kontrolleres ved lavest anbefalet dosis, kan næste skridt eventuelt være at forsøge med kortikosteroid til inhalation alene.

Patienter skal gøres opmærksomme på, at de skal tage Ambofoz hver dag, også når de ikke har symptomer.

KOL

Anbefalede doser til voksne (fra 18 år):

2 inhalationer 2 gange dagligt.

Særlige patientgrupper:

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre. Der foreligger ingen data for anvendelse af beclometason/formoterol hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Administration

For at sikre korrekt administration af lægemidlet bør lægen eller andet sundhedspersonale vise patienten, hvordan sprayen anvendes korrekt. Korrekt anvendelse af inhalationssprayen er nødvendig, for at behandlingen er vellykket. Patienten bør rådes til at læse indlægssedlen omhyggeligt og til at følge brugsanvisningen, som er anført i indlægssedlen.

Ambofoz inhalationssprayen er udstyret med en tæller på forsiden af inhalatoren, som viser, hvor mange doser der er tilbage. Hver gang patienten trykker på en spraybeholder med 120 doser, udløses et pust medicin, og tælleren tæller én dosis ned, og antallet af resterende doser vises i intervaller på 20 (f.eks. 120, 100, 80). Patienter skal rådes til at være forsigtige og ikke tabe inhalatoren, da det kan få tælleren til at tælle ned.

*Test af sprayen:*

Før sprayen anvendes første gang, eller hvis sprayen ikke har været anvendt i 14 dage eller mere, skal patienten udløse én spraydosis ud i luften for at sikre, at sprayen virker korrekt. Når sprayen er blevet testet første gang, skal tælleren stå på 120.

Patienter bør om muligt stå eller sidde oprejst, når de inhalerer gennem deres spray.

Brug af sprayen:

1. Patienten skal tage beskyttelseshætten af mundstykket og tjekke, at mundstykket er rent og fri for støv og snavs eller andre fremmedlegemer.
2. Patienten skal puste så langsomt og meget ud som muligt.
3. Patienten skal holde spraybeholderen lodret med beholderen vendt opad; og anbringe læberne omkring mundstykket uden at bide i det.
4. Samtidig skal patienten trække vejret langsomt og dybt ind gennem munden. Efter indånding er påbegyndt, skal patienten presse toppen af sprayen ned for at udløse et pust.
5. Patienten skal holde vejret så længe som muligt og derefter fjerne sprayen fra munden og ånde langsomt ud. Patienten må ikke puste ud gennem sprayen.

Hvis der er behov for endnu et pust, skal patienten holde sprayen lodret i omkring et halvt minut og gentage trin 2 til 5.

VIGTIGT! Patienten må ikke udføre trin 2 til 5 for hurtigt.

Efter brug skal patienten lukke sprayen med beskyttelseshætten og kontrollere dosistælleren.

Patienten skal rådes til at anskaffe en ny spray, når dosistælleren eller indikatoren viser tallet 20. Patienten skal stoppe med at bruge sprayen, når tælleren står på 0, da eventuelle pust, som måtte restere i anordningen, måske ikke er tilstrækkelige til at udløse en hel dosis.

Hvis der kommer væskestøv til syne, enten fra sprayen eller fra siden af munden, skal fremgangsmåden fra trin 2 gentages.

Til patienter med svage hænder, kan det være lettere at holde sprayen med begge hænder. Derfor bør pegefingrene anbringes på toppen af inhalationsbeholderen og begge tommelfingre i bunden af sprayen.

Patienter bør skylle munden eller gurgle med vand eller børste tænder efter inhalationen (se pkt. 4.4).

*Rengøring*

Patienter bør rådes til at læse indlægssedlen omhyggeligt for vejledning omkring rengøring.

Ved den regelmæssige rengøring af sprayen skal patienter fjerne hætten fra mundstykket og tørre ydersiden og indersiden af mundstykket af med en tør klud. De bør ikke fjerne spraybeholderen fra inhalatoren og må ikke anvende vand eller andre væsker til rengøring af mundstykket.

Patienter, som finder det vanskeligt at synkronisere aerosol spraydosis med indånding, kan anvende AeroChamber Plusspaceren. De bør instrueres af lægen, apoteket eller en sygeplejerske i korrekt anvendelse og vedligeholdelse af deres inhaler og spacer samt have deres teknik kontrolleret for at sikre optimal overførsel af det inhalerede lægemiddel til lungerne. Dette kan opnås, ved at patienterne anvender AeroChamber Plus, idet de tager en kontinuerlig langsom og dyb indånding gennem spaceren uden ophold mellem spraydosis og indånding.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer beclometasondipropionat, formoterolfumaratdihydrat eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ambofoz bør anvendes med forsigtighed (hvilket kan inkludere overvågning) hos patienter med hjertearytmier, særligt tredjegrads atrioventrikulært blok og takyarytmier (hurtig og/eller uregelmæssig hjerterytme), idiopatisk subvalvulær aortastenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, alvorlig hjertesygdom, især akut myokardieinfarkt, iskæmisk hjertesygdom, kongestivt hjertesvigt, okklusive vaskulære sygdomme, især arteriosklerose, arteriel hypertension og aneurisme.

Forsigtighed bør også udvises ved behandling af patienter med kendt eller mistænkt forlænget QTc-interval, uanset om det er medfødt eller lægemiddelinduceret (QTc > 0,44 sekunder). Formoterol alene kan inducere forlængelse af QTc-intervallet.

Forsigtighed bør også udvises, når Ambofoz anvendes af patienter med thyrotoksikose, diabetes mellitus, fæokromocytom og ubehandlet hypokaliæmi.

Behandling med beta2-agonist kan medføre potentiel alvorlig hypokaliæmi. Der bør udvises særlig forsigtighed ved alvorlig astma, da virkningen kan blive potenseret af hypoxi. Hypokaliæmi kan også blive potenseret ved samtidig behandling med andre lægemiddelstoffer, som kan inducere hypokaliæmi, så som xanthin‑derivater, steroider og diuretika (se pkt. 4.5). Der bør også udvises forsigtighed ved ustabil astma, når en række bronkodilatorer med hurtig indsættende effekt anvendes. Det anbefales, at serumkaliumniveauet følges nøje under disse omstændigheder.

Inhalationen af formoterol kan forårsage en stigning i blodsukkerniveauet. Derfor bør blodsukkeret følges nøje hos patienter med diabetes.

Hvis der planlægges anæstesi med halogenerede anæstetika, skal det sikres, at Ambofoz ikke administreres i mindst 12 timer før start af anæstesien, da der er risiko for hjertearytmier.

Som med alle andre lægemidler, som indeholder kortikosteroider, bør Ambofoz administreres med forsigtighed hos patienter med aktiv eller inaktiv lungetuberkulose, svampe- og virusinfektioner i luftvejene.

Det anbefales, at behandling med Ambofoz ikke seponeres pludseligt.

Hvis patienter synes, at behandlingen ikke er effektiv, skal de søge læge. Stigende forbrug af bronkodilatorer med hurtig indsættende effekt indikerer en forværring af den underliggende sygdom og berettiger en revurdering af astmabehandlingen. Pludselig eller progressiv forværring af astmaen eller KOL-symptomer er potentielt livstruende og patienten bør øjeblikkeligt tilses af en læge. Det bør overvejes, om der er behov for at øge behandlingen med kortikosteroid, enten som inhalation eller oral behandling, eller antibiotikabehandling, hvis der er mistanke om en infektion.

Patienter bør ikke initieres på Ambofoz under en eksacerbation eller ved signifikant forværring eller akut forværret astma. Alvorlige astmarelaterede bivirkninger og eksacerbationer kan forekomme under behandling med Ambofoz. Patienter skal rådes til at fortsætte behandlingen, men søge læge, hvis astmasymptomerne forbliver ukontrollerede eller bliver værre, efter Ambofoz er initieret.

Som ved anden inhalationsbehandling kan paradoks bronkospasme forekomme med akut øget hvæsen og hurtig vejrtrækning efter indtagelse. Dette skal omgående behandles med inhalation af en hurtigvirkende bronkodilator. Ambofoz skal omgående seponeres. Patienten skal vurderes, og der skal om nødvendigt gives anden behandling.

Ambofoz bør ikke anvendes som førstevalg til behandling af astma.

Patienter bør rådes til altid at have deres hurtigvirkende bronkodilator på sig til behandling af akutte astmaanfald, enten Ambofoz (til patienter, der anvender Ambofoz som vedligeholdelses- og lindrende behandling) eller som separat hurtigvirkende bronkodilator (til patienter, der anvender Ambofoz kun som vedligeholdelsesbehandling).

Patienter bør mindes om at tage Ambofoz dagligt som ordineret, også når de er symptomfri. De lindrende inhalationer af Ambofoz bør tages ved astmasymptomer, men er ikke beregnet til regelmæssig profylaktisk brug, f.eks. inden motion. Til sådan brug bør en separat hurtigvirkende bronkodilator overvejes.

Når astmasymptomerne er under kontrol, bør der overvejes en dosisreduktion af Ambofoz. Ved behandlingsudtrapning er det vigtigt, at patienterne regelmæssigt vurderes. Den laveste mulige effektive dosis bør anvendes (se pkt. 4.2).

Systemisk påvirkning kan opstå efter anvendelse af kortikosteroid til inhalation, især ved høje doser givet i længere perioder. Disse påvirkninger er langt mindre sandsynlige ved behandling med perorale kortikosteroider. Eventuelle systemiske påvirkninger kan omfatte: Cushings syndrom, Cushing-lignende træk, binyrebarksuppression, nedsat mineraltæthed i knogler, væksthæmning hos børn og unge, katarakt, glaukom og sjældnere, en række psykiske og adfærdsrelaterede bivirkninger, herunder psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (specielt hos børn).

Derfor er det vigtigt, at patienterne kontrolleres regelmæssigt og dosis af kortikosteroider til inhalation reduceres til den laveste dosis, hvorpå effektiv kontrol af symptomerne opnås.

Ved sammenligning med anvendelse af en standardinhalator har farmakokinetiske data efter en enkelt dosis (se pkt. 5.2) vist, at anvendelsen af beclometason/formoterol med AeroChamber Plus spacer ikke øger den totale systemiske eksponering af formoterol og reducerer den systemiske eksponering af beclometason‑17‑monopropionat, mens der i højere grad ses uændret beclometasondipropionat, der når det systemiske kredsløb fra lungerne; men da den samlede systemiske eksponering af beclometasondipropionat og dets aktive metabolit ikke ændres, er der ingen øget risiko for systemiske bivirkninger, når Ambofoz anvendes med den angivne spacer.

Længerevarende behandling med høje doser af kortikosteroider til inhalation til patienter, kan resultere i binyresuppression og akut binyreinsufficiens. Børn under 16 år, som indtager/inhalerer højere doser af beclometasondipropionat end de anbefalede doser, kan være særlig udsatte. Situationer, som potentielt kan udløse akut binyreinsufficiens, kan inkludere traumer, kirurgi, infektion eller hurtig dosisreduktion. Symptomerne på dette er typisk svage og kan omfatte anoreksi, abdominalsmerter, vægttab, træthed, hovedpine, kvalme, opkastning, hypotension, nedsat bevidsthedsniveau, hypoglykæmi og krampeanfald. Yderligere systemisk behandling med kortikosteroid bør overvejes i perioder med stress eller planlagt operation.

Forsigtighed bør udvises ved overførsel af patienter til behandling med Ambofoz, specielt hvis der er grund til at tro, at binyrebarkfunktionen er svækket efter tidligere behandling med systemisk steroid.

Patienter som skifter fra perorale kortikosteroider til kortikosteroider til inhalation kan være i risiko for nedsat binyrefunktion i længere tid. Patienter, som tidligere har haft akut behov for kortikosteroider til inhalation, eller som har fået langtidsbehandling med høje doser kortikosteroider til inhalation, kan også være i risikogruppen. Denne risiko for residualsvækkelse skal altid huskes i krisesituationer og ved elektive situationer, som sandsynligvis vil medføre stress, og passende behandling med kortikosteroider må overvejes. Graden af adrenal svækkelse kan kræve, at man må rådføre sig med en specialist før elektive procedurer.

Pneumoni hos KOL‑patienter

Der er set en øget forekomst af pneumoni, herunder pneumoni, der krævede hospitalsindlæggelse, hos KOL‑patienter, der fik kortikosteroider til inhalation. Der er visse tegn på, at der er en øget risiko for pneumoni, når steroiddosis øges, men dette er ikke blevet vist endegyldigt på tværs af studierne. Der er ikke fundet afgørende klinisk evidens på forskelle i risikoen for pneumoni mellem de enkelte klasser af kortikosteroider til inhalation. Lægen skal være opmærksom på mulig udvikling af pneumoni hos KOL‑patienter, da de kliniske tegn på sådanne infektioner ligner symptomerne på KOL‑eksacerbationer. Risikofaktorer for pneumoni hos KOL-patienter inkluderer aktiv rygning, højere alder, lavt BMI (*body mass index*) og svær KOL.

For at minimere risikoen for candidainfektioner i mund og svælg bør patienter oplyses om at skylle munden eller gurgle med vand eller børste tænderne efter inhalation af den ordinerede dosis.

Ambofoz indeholder en lille mængde ethanol (ca. 7 mg pr. udløst spraydosis), der svarer til 0,20 mg/kg per dosis af to inhalationer. Ved normale doser er mængden af ethanol ubetydelig og udgør ingen risiko for patienterne.

Synsforstyrrelser

Ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være katarakt, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs chorioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakokinetiske interaktioner

Beclometasondipropionat gennemgår en meget hurtig metabolisme via esteraseenzymer.

Beclomethason er mindre afhængig af CYP3A-metabolisering end visse andre kortikosteroider, og generelt er interaktion ikke sandsynlig. Muligheden for systemiske bivirkninger ved samtidig behandling med potente CYP3A-hæmmere (f.eks. ritonavir eller cobicistat) kan dog ikke udelukkes, og der skal derfor udvises forsigtighed og sikres tilstrækkelig overvågning under behandling med disse stoffer.

Farmakodynamiske interaktioner

Betablokkere (inklusive øjendråber) bør undgås hos astmatiske patienter. Hvis betablokkere administreres af tvingende årsager, kan effekten af formoterol svækkes eller ophæves.

På den anden side kan samtidig anvendelse af andre beta‑adrenerge lægemidler have en potentiel additiv effekt. Derfor bør der udvises forsigtighed, når theophyllin eller andre beta‑adrenerge lægemidler ordineres samtidig med formoterol.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, procainamid, phenothiaziner, antihistaminer, monoaminooxidasehæmmere og tricykliske antidepressiva kan forlænge QTc‑intervallet og øge risikoen for ventrikulære arytmier.

Desuden kan L‑dopa, L‑thyroxin, oxytocin og alkohol svække hjertets tolerance overfor beta2‑sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminooxidasehæmmere inklusive stoffer med lignende virkning så som furazolidon og procarbazin kan fremskynde hypertensive reaktioner.

Der er øget risiko for arytmier hos patienter, der samtidig er i anæstesi med halogenerede hydrocarboner.

Beta2-agonistbehandling kan potensere hypokaliæmi ved samtidig behandling med xanthinderivater, steroider eller diuretika (se pkt. 4.4). Hypokaliæmi kan øge tilbøjeligheden til arytmier hos patienter, som er i behandling med digitalisglykosider.

Ambofoz indeholder en lille mængde ethanol. Der er en teoretisk risiko for interaktion hos særligt følsomme patienter, som tager disulfiram eller metronidazol.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Der er ingen erfaring med eller bevis for sikkerheden ved brugen af drivgassen HFA‑134a hos gravide eller ammende kvinder. Dog har studier omhandlende effekten af HFA‑134a på den reproduktive funktion og den embryoføtale udvikling i dyr ikke påvist bivirkninger af klinisk relevans.

Graviditet

Der foreligger ingen relevante kliniske data omhandlende brugen af Ambofoz hos gravide kvinder. Dyrestudier viste reproduktionstoksicitet ved brug af beclometasondipropionat og formoterol i kombination og ved høje systemiske doser (se pkt. 5.3). På grund af beta2-sympatomimetikas tokolytiske virkning, bør der udvises særlig forsigtighed i tiden op til fødslen. Brug af formoterol bør ikke anbefales under graviditet og især ikke i slutningen af graviditeten eller under fødslen, medmindre der ikke er andre (mere sikre) anerkendte alternativer.

Ambofoz bør kun anvendes under graviditet, hvis de forventede behandlingsfordele overstiger de potentielle risici.

Amning

Der foreligger ingen relevante kliniske data omhandlende brugen af Ambofoz hos ammende kvinder.

Selvom der ikke foreligger tilgængelige data fra dyrestudier, er det rimeligt at formode, at beclometasondipropionat, ligesom andre kortikosteroider, udskilles i modermælk.

Selvom det ikke vides, om formoterol udskilles i modermælken hos mennesker, er det fundet i brystmælken hos diegivende dyr.

Ambofoz bør kun administreres til kvinder, der ammer, hvis de forventede behandlingsfordele overstiger de potentielle risici.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ambofoz påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Da Ambofoz indeholder både beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat, kan type og alvorlighed af bivirkningerne forventes at svare til hver af de to monokomponenter. Der er ikke set en højere bivirkningsfrekvens ved samtidig administration af de to komponenter.

Der er ikke set en højere bivirkningsfrekvens ved samtidig administration af de to stoffer.

Bivirkninger, som er set med beclometasondipropionat og formoterol, administreret som en fast kombination og som enkeltstoffer er anført nedenfor efter systemorganklasse.

Frekvens er defineret som: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (≤ 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Almindelige og ikke almindelige bivirkninger stammer fra kliniske studier hos astma- og KOL-patienter.

| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Frekvens** |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Faryngitis, oral candidiasis, pneumoni\* (hos KOL‑patienter) | Almindelig |
| Influenza, oral svampeinfektion, orofaryngeal candidiasis, oesofageal candidiasis, vulvovaginal candidiasis, gastroenteritis, sinusitis og rhinitis | Ikke almindelig |
| Blod og lymfesystem | Granulocytopeni | Ikke almindelig |
| Trombocytopeni | Meget sjælden |
| Immunsystemet | Allergisk dermatitis | Ikke almindelig |
| Overfølsomhedsreaktioner, inklusive erytem, hævelse af læber, ansigt, øjne og svælg | Meget sjælden  |
| Det endokrine system | Adrenal suppression | Meget sjælden  |
| Metabolisme og ernæring | Hypokaliæmi, hyperglykæmi | Ikke almindelig |
| Psykiske forstyrrelser | Rastløshed | Ikke almindelig |
| Psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression, aggression, adfærdsrelaterede bivirkninger (overvejende hos børn).  | Ikke kendt |
| Nervesystemet | Hovedpine | Almindelig |
| Tremor, svimmelhed | Ikke almindelig |
| Øjne | Glaukom, katarakt | Meget sjælden |
| Sløret syn (se også pkt. 4.4) | Ikke kendt |
| Øre og labyrint | Otosalpingitis | Ikke almindelig |
| Hjerte | Palpitationer, forlænget QTc-interval, EKG-forandringer, takykardi, takyarytmi, atrieflimren\* | Ikke almindelig |
| Ventrikulære ekstrasystoler, angina pectoris | Sjælden |
| Vaskulære sygdomme | Hyperæmi, rødmen  | Ikke almindelig |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dysfoni | Almindelig |
| Hoste, produktiv hoste, irritation i halsen, astmatiske kriser | Ikke almindelig |
| Paradoksal bronkospasme | Sjælden |
| Dyspnø, forværring af astma | Meget sjælden |
| Mave-tarm-kanalen | Diarré, mundtørhed, dyspepsi, dysfagi, brændende fornemmelse i læberne, kvalme, dysgeusi | Ikke almindelig |
| Hud og subkutane væv | Pruritus, udslæt, hyperhidrose, urticaria | Ikke almindelig |
| Angioødem | Sjælden |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Spasmer i musklerne, myalgi | Ikke almindelig |
| Væksthæmning hos børn og unge | Meget sjælden |
| Nyrer og urinveje | Nefritis | Sjælden |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Perifert ødem | Meget sjælden |
| Undersøgelser | Stigning i C-reaktivt protein, stigning i antallet af blodplader, stigning i antallet af frie fedtsyrer, stigning i insulinindholdet i blodet, stigning i mængden af ketonstoffer i blodet, nedsat kortisol i blodet\* | Ikke almindelig |
| Stigning i blodtrykket, fald i blodtrykket | Sjælden |
| Nedsat knogletæthed | Meget sjælden |

\*Der er rapporteret ét ikke-alvorligt tilfælde af pneumoni hos en patient i behandling med beclometason/formoterol i et pivotal studie med KOL‑patienter. Andre bivirkninger, der observeret med beclometason/formoterol i kliniske studier, er: nedsat kortisol i blodet og atrieflimren.

Som ved anden inhalationsbehandling, kan der forekomme paradokse bronkospasmer (se pkt. 4.4 'Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen').

Blandt de observerede bivirkninger er de karakteristiske bivirkninger forbundet med formoterol:

hypokaliæmi, hovedpine, tremor, palpitationer, hoste, spasmer i musklerne og forlængelse af QTc-interval.

De karakteristiske bivirkninger forbundet med administration af beclometasondipropionat er:

orale svampeinfektioner, oral candidiasis, dysfoni, irritation i halsen.

Dysfoni og candidiasis kan lindres ved at gurgle eller skylle munden med vand eller børste tænderne efter brug af produktet. Symptomatisk candidiasis kan behandles med topisk svampebehandling under fortsat behandling med Ambofoz.

Der kan opstå systemiske påvirkninger efter anvendelse af kortikosteroid til inhalation (f.eks. beclometasondipropionat), især når det administreres i høje doser i længere perioder. Disse påvirkninger kan omfatte: adrenal suppression, nedsat mineraltæthed i knogler, væksthæmning hos børn og unge, katarakt og glaukom (se også pkt. 4.4).

Der kan også opstå overfølsomhedsreaktioner herunder udslæt, urticaria, pruritus, erytem samt hævelse af øjne, ansigt, læber og svælg.

Pædiatrisk population

I et 12-ugers studie med unge astmapatienter var sikkerhedsprofilen af beclometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat ikke anderledes end ved monoterapi med beclometasondipropionat.

Ved indgivelse af beclometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat i en pædiatrisk studieformulering med beclometason/formoterol 50/6 mikrogram pr. spraydosis hos astmatiske børn i alderen 5‒11 år i en behandlingsperiode på 12 uger var sikkerhedsprofilen den samme som ved godkendte, markedsførte præparater med formoterol og beclometasondipropionat som enkeltstoffer.

Samme pædiatriske formulering af beclometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat 50/6 mikrogram indgivet til astmatiske børn i alderen 5‒11 år i 2 uger udviste imidlertid ikke non-inferioritet i forhold til den fri kombination af markedsførte præparater med formoterol og beclometasondipropionat som enkeltstoffer, hvad angik væksthastighed for crus.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Inhalation af op til tolv kumulative udløste spraydoser af beclometason/formoterol (total 1200 mikrogram beclometasondipropionat, 72 mikrogram formoterol), er undersøgt hos astmatiske patienter. De kumulative behandlinger medførte ikke unormale reaktioner for vitale tegn og der blev heller ikke observeret alvorlige eller voldsomme bivirkninger.

Store doser af formoterol kan give typiske beta2‑agonist symptomer: kvalme, opkastning, hovedpine, tremor, somnolens, palpitationer, takykardi, ventrikulære arytmier, forlænget QTc-interval, metabolisk acidose, hypokaliæmi, hyperglykæmi.

Ved overdosering med formoterol kan understøttende og symptomatisk behandling være nødvendig. Ved alvorlige tilfælde bør patienten indlægges. Brug af kardioselektive betablokkere kan overvejes, men der bør udvises særlig forsigtighed, da brug af betablokkere kan fremkalde bronkospasme. Serumkalium bør monitoreres.

Akut inhalation af beclometasondipropionat i doser, som er større end anbefalet, kan medføre forbigående adrenal suppression. Dette kræver ikke akut behandling, da den adrenale funktion restitueres i løbet af nogle få dage, hvilket kan bekræftes ved måling af plasmakortisol. Hos disse patienter bør behandlingen fortsættes på den dosis, der er tilstrækkelig til at kontrollere astmaen.

Kronisk overdosering af beclometasondipropionat til inhalation: Risiko for binyrebark suppression (se pkt. 4.4). Kontrol af binyrebarkreserve kan være nødvendig. Behandlingen bør fortsættes med en dosis, der er tilstrækkelig til at kontrollere astmaen.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod obstruktive lungesygdomme; Adrenergica, Inhalation. ATC‑kode: R03AK08.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske virkninger

Ambofoz indeholder beclometasondipropionat og formoterol. Disse to stoffer har forskellige virkningsmekanismer. Ligesom med andre kombinationer af kortikosteroider til inhalation og beta2-agonister, ses additive virkninger med hensyn til reduktion af astmaeksacerbationer.

*Beclometasondipropionat*

Beclometasondipropionat indgivet som inhalation i de anbefalede doser har en glukokortikoid, antiinflammatorisk virkning i lungerne. Dette resulterer i reduktion af symptomer og astmaeksacerbationer med færre bivirkninger end i tilfælde, hvor kortikosteroider administreres systemisk.

*Formoterol*

Formoterol er en selektiv beta2-adrenerg agonist, som medfører afslappelse af den glatte muskulatur i bronkierne hos patienter med reversibel luftvejsobstruktion. Den bronkodilaterende virkning indsætter hurtigt (indenfor 1‑3 minutter) efter inhalation og har en virkningsvarighed på 12 timer efter en enkelt dosis.

ASTMA

Klinisk effekt af vedligeholdelsesbehandling med beclometason/formoterol

Kliniske studier hos voksne har vist en forbedring af astmasymptomer og lungefunktion samt færre eksacerbationer ved tilføjelse af formoterol til beclometasondipropionat.

I et studie på 24 uger var virkningen af beclometason/formoterol på lungefunktionen mindst svarende til virkningen af den frie kombination af beclometasondipropionat og formoterol og oversteg virkningen af beclometasondipropionat alene.

Klinisk effekt af vedligeholdelses- og lindrende behandling med Ambofoz

I et parallelgruppestudie på 48 uger med 1701 astmapatienter blev effekten af beclometason/formoterol administreret som vedligeholdelses- (1 inhalation to gange dagligt) og lindrende behandling (op til 8 inhalationer pr. dag) sammenlignet med beclometason/formoterol administreret som vedligeholdelsesbehandling (1 inhalation to gange dagligt) samtidig med salbutamol efter behov hos voksne patienter med ikke-kontrolleret moderat til svær astma. Resultaterne viste, at beclometason/formoterol brugt som vedligeholdelses- og lindrende behandling betydeligt forlængede tiden til første svære eksacerbation (\*) i sammenligning med beclometason/formoterol anvendt som vedligeholdelsesbehandling samtidig med salbutamol efter behov (p < 0,001 for både ITT- og PP‑patientgruppen). Hyppigheden af svære astmaeksacerbationer pr. patient pr. år blev betydeligt reduceret i gruppen med vedligeholdelses- og lindrende behandling sammenlignet med salbutamolgruppen: henholdsvis 0,1476 mod 0,2239 (statistisk signifikant reduktion: p < 0,001). Patienterne i gruppen med beclometason/formoterol vedligeholdelses- og lindrende behandling opnåede en klinisk meningsfuld forbedring i astmakontrol. Det gennemsnitlige antal inhalationer pr. dag af lindrende medicin og andelen af patienter, der anvendte lindrende medicin faldt tilsvarende i begge grupper.

Bemærk\*: svære eksacerbationer blev defineret som forværring i astma, der medførte hospitalsindlæggelse eller behandling på skadestuen, eller som medførte behov for systemiske steroider i mere end 3 dage.

I et andet klinisk studie gav en enkelt dosis beclometason/formoterol 100/6 mikrogram en hurtig bronkodilaterende effekt og hurtig lindring fra dyspnøsymptomer lig den, som salbutamol 200 mikrogram/dosis giver astmatiske patienter, når metacholintesten anvendes til at inducere bronkokonstriktion.

Pædiatrisk population

I et 12‑ugers studie med unge astmapatienter havde beclometason/formoterol 100/6 mikrogram ikke bedre effekt end monoterapi med beclometasondipropionat, hvad angik lungefunktionsparametre (primær variabel: ændring i morgen-PEF inden dosering i forhold til baseline), sekundære effektvariabler eller kliniske endepunkter.

Den bronkodilaterende virkning af en enkelt dosis beclometason/formoterol i en pædiatrisk forsøgsformulering med beclometason­dipropionat og formoterolfumarat 50/6 mikrogram pr. spraydosis indgivet med Aerochamber Plus hos astmatiske børn i alderen 5‒11 år er blevet evalueret ved sammenligning med en fri kombination af markedsført beclometasondipropionat og formoterolfumarat. Der blev påvist non-inferioritet af beclometason/formoterol 50/6 i forhold til den fri kombination, hvad angik gennemsnitlig FEV1 målt 12 timer efter morgendoseringen, idet den nedre konfidensgrænse for 95 % CI af den justerede middelforskel var -0,047 l, hvilket var højere end den forudbestemte non-inferioritetsgrænse på -0,1 l.

Ved indgivelse af beclometason/formoterol i en pædiatrisk formulering 50/6 mikrogram pr. spraydosis med Aerochamber Plus hos astmatiske børn i alderen 5-11 år i en behandlingsperiode på 12 uger blev der ikke påvist superioritet i forhold til monoterapi med beclometasondipropionat, og der blev ikke påvist non-inferioritet i forhold til den fri kombination af beclometasondipropionat og formoterolfumarat, hvad angik lungefunktionsparametre (primær variabel: ændring i FEV1 inden morgendosering).

KOL

I to 48-ugers-studier blev effekten på lungefunktion og hyppigheden af eksacerbationer (defineret som behandlinger med orale steroider og/eller antibiotika og/eller indlæggelser) hos patienter med svær KOL (30 % <FEV1% <50 %) undersøgt.

I det ene pivotalstudie sås en signifikant forbedring af lungefunktionen (primære endepunkt var ændring i FEV1 før medicinering) sammenlignet med formoterol efter 12 ugers behandling (justeret gennemsnitlig forskel mellem beclometason/formoterol og formoterol: 69 ml) samt ved hvert klinikbesøg under hele behandlingsperioden (48 uger). Studiet viste, at det gennemsnitlige antal eksacerbationer pr. patient pr. år (hyppighed af eksacerbationer, andet primære endepunkt) var statistisk signifikant reduceret ved behandling med beclometason/formoterol sammenlignet med formoterol-behandling (justeret gennemsnitlig hyppighed 0,80 sammenlignet med 1,12 i formoterol-gruppen, justeret forhold 0,72 p < 0.001) i løbet af 48 ugers behandling hos i alt 1199 patienter med svær KOL.

Derudover var tidspunktet for første eksacerbation statistisk signifikant forlænget ved beclometason/formoterol sammenlignet med formoterol. En bedre effekt af Ambofoz i forhold til formoterol blev også bekræftet i forhold til hyppigheden af eksacerbationer hos undergrupper af patienter, der enten samtidig fik tiotropiumbromid (50 % i hver behandlingsgruppe) eller ikke samtidig fik tiotropiumbromid.

Det andet pivotalstudie, som var et randomiseret, 3‑armet parallelgruppestudie med 718 patienter, bekræftede den bedre effekt af beclometason/formoterol i forhold til formoterol‑behandling med hensyn til ændring i FEV1 før medicinering efter 48 ugers behandling, og det viste ikke mindre effekt af beclometason/formoterol sammenlignet med fastdosiskombination af budesonid/formoterol på den samme parameter.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Den systemiske eksponering af de aktive stoffer beclometasondipropionat og formoterol i kombination beclometason/formoterol er sammenlignet med de tilsvarende monokomponenter.

I et farmakokinetikstudie udført med raske personer, som blev behandlet med en enkeltdosis af kombinationen beclometason/formoterol (4 pust på 100/6 mikrogram) eller med en enkeltdosis af beclometasondipropionat CFC (4 pust på 250 mikrogram) og formoterol HFA (4 pust på 6 mikrogram) var AUC og den maksimale plasmakoncentration for beclometasondipropionats aktive hovedmetabolit (beclometason‑17‑monoproprionat) henholdsvis 35 % og 19 % lavere for kombinationen end for den ikke-ekstrafine beclometasondipropionat CFC‑formulering; hvorimod absorptionen var hurtigere (0,5 versus 2 timer) for den faste kombination sammenlignet med den ikke‑ekstrafine beclometasondipropionat alene.

For formoterol var den maksimale plasmakoncentration den samme ved indgift af kombinationen som ved indgift af den frie kombination og den systemiske påvirkning var lidt højere efter indgift af beclometason/formoterol end efter indgift af den frie kombination.

Der var ingen tegn på farmakokinetisk eller farmakodynamisk (systemisk) interaktion mellem beclometasondipropionat eller formoterol.

I et studie udført med raske frivillige øgede anvendelsen af AeroChamber Plus spacer overførslen af beclometasondipropionats aktive metabolit beclometason‑17‑monopropionat og formoterol til lungerne med hhv. 41 % og 45 % i forhold til anvendelse af standardinhalator. Hvad angår den samlede systemiske eksponering var denne uændret for formoterol, reduceret med 10 % for beclometason‑17‑monopropionat og øget for uændret beclometasondipropionat.

Et lungedeponeringsstudie udført med patienter med stabil KOL, raske frivillige og patienter med astma viste, at gennemsnitligt blev 33 % af den nominelle dosis deponeret i lungerne hos KOL‑patienter sammenlignet med 34 % hos de raske personer og 31 % hos patienterne med astma. Plasmaeksponeringen af beclometason 17‑monopropionat og formoterol plasmaeksponeringen var sammenlignelig på tværs af de 3 grupper i 24 timer inhalation. Den samlede eksponering af beclometasondipropionat var højere hos KOL‑patienterne sammenlignet med eksponeringen hos patienterne med astma og hos de raske personer.

Pædiatrisk population

Beclometason/formoterol var ikke bioækvivalent med en fri kombination af ekstrafin beclometasondipropionat og formoterol, da det blev givet til astmatiske unge i alderen 12‒17 år i et farmakokinetisk enkeltdosisstudie (4 spraydoser af 100/6 mikrogram). Resultatet var uafhængigt af, hvorvidt der blev brugt en spacer (Aerochamber Plus) eller ej.

Når der ikke blev anvendt nogen spacer, viser de tilgængelige data en lavere maksimal plasmakoncentration af inhaleret kortikosteroidkomponent med beclometason/formoterol end med den frie kombination (punktestimat af ratioerne for justerede geometriske middelværdier for Cmax af beclometason‑17‑monopropionat [B17MP] 84,38 %, 90 % CI 70,22; 101,38).

Når beclometason/formoterol blev anvendt med spaceren, var den maksimale plasmakoncentration af formoterol forøget med cirka 68 % ved sammenligning med den fri kombination (punktestimat af ratioerne for justerede geometriske middelværdier for Cmax 168,41; 90 % CI 138,2; 205,2). Den kliniske signifikans af disse forskelle i tilfælde af kronisk brug er ikke kendt.

Den totale systemiske eksponering for formoterol (AUC0-t) var ækvivalent med værdien med den fri kombination, uanset om der blev anvendt spacer eller ej. For beclometason‑17‑monopropionat blev der kun påvist ækvivalens, når der ikke blev anvendt spacer, hvorimod 90 % CI af AUC0-t var en smule uden for ækvivalensintervallet, når spaceren blev anvendt (punktestimat af ratioerne for justerede geometriske middelværdier 89,63 %, CI 79,93; 100,50).

Beclometason/formoterol anvendt uden spacer hos unge frembragte lavere beclometason‑17‑monopropionat eller ækvivalent total systemisk eksponering (AUC0-t) for formoterol sammenlignet med værdierne hos voksne. Derudover var de gennemsnitlige maksimale plasmakoncentrationer (Cmax) af begge stoffer lavere hos unge end hos voksne.

I et farmakokinetisk enkeltdosisstudie var beclometason/formoterol i pædiatrisk forsøgsformulering 50/6 mikrogram pr. spraydosis indgivet med Aerochamber Plus ikke bioækvivalent med en fri kombination af beclometasondipropionat og formoterol hos astmatiske børn i alderen 5‒11 år. Studieresultaterne viser lavere AUC0-t og lavere maksimal plasmakoncentration af inhaleret kortikosteroidkomponent med beclometason/formoterol 50/6 end med den fri kombination (punktestimat af ratioerne for justerede geometriske middelværdier for beclometason‑17-monopropionat AUC0-t: 81 %, 90 % CI 69,7; 94,8; Cmax: 82 %, 90 % CI 70,1; 94,7). Den totale systemiske eksponering for formoterol (AUC0-t) var ækvivalent med værdien med den fri kombination, hvorimod Cmax var en smule lavere for beclometason/formoterol 50/6 end for den fri kombination (punktestimat af ratioerne for justerede middelværdier 92 %, 90 % CI 78; 108).

*Beclometasondipropionat*

Beclometasondipropionat er en pro‑drug med en svag glucokortikoidreceptor‑bindings­affinitet, som hydrolyseres af esteraseenzymer til den aktive metabolit beclometason‑17‑monoproprionat, som har en mere potent antiinflammatorisk aktivitet sammenlignet med den tilsvarende pro‑drug, beclometasondipropionat.

Absorption, fordeling og biotransformation

Inhaleret beclometasondipropionat absorberes hurtigt gennem lungerne. Forud for absorptionen finder en vidtgående konvertering sted til den aktive metabolit beclometason‑17‑monoproprionat via esterase enzymerne, som findes i de fleste væv. Den aktive metabolits systemiske tilgængelighed stammer fra lungerne (36 %) og fra gastrointestinal absorption af den slugte dosis. Den systemiske biotilgængelighed af slugt beclometasondipropionat er forsvindende lille, men præ‑systemisk omdannelse til beclometason‑17‑monoproprionat medfører en absorption af 41 % af dosis som aktiv metabolit.

Tilnærmelsesvis forøges den systemiske absorption lineært med øget inhaleret dosis.

Den absolutte biotilgængelighed efter inhalation er henholdsvis ca. 2 % og 62 % af den nominelle dosis af uforandret beclometasondipropionat og beclometason‑17‑mono­proprionat.

Efter intravenøs dosering er fordelingen af beclometasondipropionat og dens aktive metabolit karakteriseret ved høj plasmaclearance (henholdsvis 150 og 120 l/t), ved et lille distributionsvolumen ved *steady state* for beclometasondipropionat (20 l) og større vævsdistribution for den aktive metabolit (424 l).

Plasmaproteinbinding er moderat høj.

Elimination

Den væsentligste eliminationsvej for beclometasondipropionat er udskillelse via fæces hovedsageligt som polære metabolitter. Den renale udskillelse af beclometasondipropionat og metabolitter er ubetydelig. Den terminale eliminationshalveringstid er henholdsvis 0,5 time og 2,7 timer for beclometasondipropionat og beclometason‑17‑monoproprionat.

Særlige populationer

Beclometasondipropionats farmakokinetik hos patienter med nedsat nyre‑ eller leverfunktion er ikke undersøgt, men da beclometasondipropionat gennemgår en meget hurtig metabolisering via esteraseenzymer tilstede i tarmsaft, serum, lunger og i leveren til omdannelse til de mere polære produkter, beclometason‑21‑monoproprionat, beclometason‑17‑monoproprionat og beclometason, forventes ikke, at nedsat leverfunktion vil ændre beclometasondipropionats farmakokinetik eller sikkerhedsprofil.

Da beclometasondipropionat eller metabolitter ikke kunne spores i urinen, forventes ikke en stigning i systemisk eksponering hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Formoterol*

Absorption og fordeling

Efter inhalation absorberes formoterol både fra lungerne og fra mave‑tarmkanalen. Den del af den inhalerede dosis som synkes efter indgift med en doseringsspray med måleenhed kan variere mellem 60 % og 90 %. Mindst 65 % af den del som synkes absorberes fra mavetarmkanalen. Maksimal plasmakoncentration af uændret lægemiddel opnås inden for 0,5 time til 1 time efter oral indgift. Plasmaproteinbinding af formoterol er 61-64 % med 34 % bundet til albumin. Der var ingen bindingsmætning i koncentrationsområdet for de anvendte terapeutiske doser. Eliminationshastigheden bestemt efter oral indgift er 2‑3 timer. Absorptionen af formoterol er lineær efter inhalation af 12‑96 mikrogram formoterolfumarat.

Biotransformation

Formoterol gennemgår en omfattende metabolisering hvor hovedmetaboliseringsvejen omfatter direkte konjugering ved phenolhydroxylgruppen. Glukuronsyrekonjugatet er inaktivt. Den anden vigtigste metaboliseringsvej omfatter O‑demetylering efterfulgt af konjugering ved 2‑hydroxylgruppen. Cytochrom P450 isoenzymerne CYP2D6, CYP2C19 og CYP2C9 er involveret i O‑demethyleringen af formoterol. Det har vist sig at formoterol primært metaboliseres via leveren. Formoterol hæmmer ikke CYP450 enzymerne ved terapeutisk relevante koncentrationer.

Elimination

Den kumulative udskillelse i urinen af formoterol efter en enkelt inhalation fra en tørpulverspray steg lineært i 12 ‒ 96 området. I gennemsnit blev henholdsvis 8 % og 25 % af dosis udskilt uforandret og som totalt formoterol. Baseret på plasmakoncentrationen målt efter inhalation af en enkelt 120 mikrogram dosis hos 12 raske personer blev middelterminalhalveringstiden bestemt til 10 timer. (R,R)‑ og (S,S)-enantiomererne udgjorde henholdsvis omkring 40 % og 60 % af uomdannet lægemiddel som blev udskilt i urinen. Det relative forhold mellem enantiomererne forblev konstant i det doseringsområde, som blev undersøgt, og der var ikke tegn på relativ akkumulering af den ene enantiomer frem for den anden efter gentaget dosering.

Efter oral administration (40‒80 mikrogram) blev 6 %‒10 % genfundet i urinen som uændret lægemiddel i raske frivillige. Op til 8 % af dosis blev genfundet som glucoronid.

Totalt udskilles 67 % af en oral dosis formoterol i urinen (hovedsageligt som metabolitter) og resten i fæces. Renal clearance af formoterol er 150 ml/min.

Særlige populationer

Lever‑ og nyresvigt: Formoterols farmakokinetik er ikke undersøgt i patienter med lever‑ eller nyresvigt, men da formoterol primært elimineres ved levermetabolisme, kan der forventes en øget eksponering hos patienter med svær levercirrose.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Den observerede toksicitet af beclometasondipropionat og formoterol i dyrestudier givet i kombination eller separat bestod hovedsageligt af virkninger forårsaget af overdreven farmakologisk aktivitet. Denne er relateret til beclometasondipropionats immunsuppressive virkning og til formoterols kendte kardiovaskulære påvirkning, hovedsageligt set i hunde. Hverken øget toksicitet eller forekomst af uventede fund blev observeret ved administration af kombinationen.

Dyrereproduktionsstudier i rotter viste dosisafhængige påvirkninger. Ved kombinationen sås nedsat fertilitet hos hunner og embryoføtal toksicitet. Høje doser af kortikosteroider givet til drægtige dyr er kendt for at forårsage misdannelser under den føtale udvikling, så som ganespalte og intrauterin vækst retardering og det er sandsynligt at de påvirkninger som blev set med beclometasondipropionat/formoterol kombinationen skyldtes beclometasondipropionat. Disse påvirkninger blev kun set ved høj systemisk eksponering af den aktive metabolit beclometason-17‑monoproprionat (200 gange det forventede plasmaniveau i patienter). Yderligere ses i dyreforsøgene øget forlængelse af drægtighedstiden og fødslen som en effekt af de kendte tokolytiske effekter af beta2sympatomimetika. Disse effekter blev iagttaget når det maternelle plasmaniveau af formoterol var lavere end forventet i patienter behandlet med beclometason/formoterol.

Genotoksicitetsstudier udført med en beclometasondipropionat/formoterol kombination indikerede ikke mutagent potentiale. Karcinogenicitetsstudier er ikke udført med den foreslåede kombination. Men dyredata rapporteret for monokomponenterne viser ingen særlig risiko for karcinogenicitet for mennesker.

De prækliniske data for CFC‑fri drivgas HFA‑134a viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Vandfri ethanol

Vand til injektionsvæsker

Maleinsyre

Norfluran (HFC‑134a)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

21 måneder.

Opbevaringstid før udlevering: 18 måneder.

Opbevaringstid efter første åbning: 3 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Før udlevering til patienten:

Opbevares opretstående i køleskab (2‑8 °C) i maksimalt 18 måneder.

Efter udlevering:

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C i maksimalt 3 måneder.

Spraybeholderen indeholder sprayvæske under tryk. Må ikke udsættes for temperaturer højere end 50 °C. Beholderen må ikke punkteres.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Formuleringen er fyldt i en fluorcarbonpolymerisation (FCP)‑behandlet aluminiums­trykbeholder som er forseglet med en doseringsventil og sat sammen med en hvid inhalator af plast og en lyserød støvbeskyttelseshætte. Inhalationssprayen er udstyret med en integreret dosistæller, som viser, hvor mange doser der er tilbage i intervaller på 20.

Pakningsstørrelse:

1 spraybeholder indeholder 120 spraydoser, svarende til 9,3 mg inhalationsopløsning.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Til apotekspersonalet:

Anfør udleveringsdatoen til patienten på pakningen.

Vær sikker på, at der er en periode på mindst 3 måneder mellem udleveringsdatoen og udløbsdatoen anført på pakningen.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

71327

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. juli 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

15. november 2024