

 11. juni 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Forobec, inhalationsspray, opløsning 100/6 mikrogram/pust**

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

33961

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Forobec

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

100 mikrogram beclometasondipropionat og 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat. Dette svarer til en afgivet dosis (fra inhalatoren) på 84,6 mikrogram beclometasondipropionat og 5,0 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Forobec indeholder en lille mængde ethanol (alkohol), 7 mg pr. pust, hvilket svarer til 0,20 mg/kg pr. dosis med 2 pust.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationsspray, opløsning

Farveløs opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

**Astma**
Forobec er indiceret til regelmæssig behandling af astma, hvor anvendelse af et kombinationsprodukt (kortikosteroider til inhalation og langtidsvirkende beta2-agonist) er hensigtsmæssig:

* hos patienter, der ikke er velkontrollerede på kortikosteroider til inhalation og hurtigvirkende beta2-agonister ved behov eller
* hos patienter, der allerede er velkontrollerede 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, og som har betydelige symptomer på trods af regelmæssig behandling med langtidsvirkende bronkodilator.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

**Astma**
Forobec er ikke beregnet til initial behandling af astma. Doseringen af komponenterne i Forobec 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 kombinationsinhalatoren, bør der ordineres beta2-agonister og/eller kortikosteroider i separate inhalatorer.

Beclometasondipropionat i Forobec 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 Forobec svarer til 250 mikrogram beclometasondipropionat af en ikke-ekstra fin formulering). Derfor skal den totale administrerede daglige dosis af beclometasondipropionat i Forobec 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 Forobec. Dosis af beclometasondipropionat skal mindskes og tilpasses patienternes individuelle behov.

Der er to fremgangsmåder til behandling:

1. **Vedligeholdelsesbehandling**: Forobec tages som almindelig vedligeholdelsesbehandling sammen med en separat hurtigvirkende bronkodilator efter behov.
2. **Vedligeholdelsesbehandling og symptomlindrende behandling**:Forobec 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:**

1 eller 2 inhalationer 2 gange dagligt.

Maksimumdosis er 4 inhalationer dagligt.

**B. Vedligeholdelsesbehandling og symptomlindrende behandling**

Patienterne tager deres daglige vedligeholdelsesdosis af Forobec, og i tillæg tager de Forobec efter behov ved astmasymptomer.

Patienterne bør rådes til altid at have Forobec tilgængelig til hurtig indsættende effekt.

Forobec vedligeholdelsesbehandling og symptomlindrende 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 Forobec-inhalationer på behovsbasis.

**Anbefalede doser til voksne fra 18 år:**

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 1 inhalation 2 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 daglige 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:**

Sikkerhed og virkning af beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat hos børn og unge under 18 år er ikke dokumenteret. Data for anvendelse af beclometasondipropionat/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 Forobec 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 Forobec hver dag, også når de ikke har symptomer.

**KOL
Anbefalede doser til voksne fra 18 år:**

2 inhalationer 2 gange dagligt.

Særlige populationerDet 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

Forobec er til inhalation.

For at sikre korrekt administration af lægemidlet bør lægen eller andet sundhedspersonale vise patienten, hvordan inhalatoren 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.

Forobec-inhalatoren er udstyret med en tæller på bagsiden af inhalatoren, som viser, hvor mange doser der er tilbage. Hver gang patienten trykker på beholderen med 120 doser, udløses et pust medicin, og tælleren tæller én dosis ned. Hver gang patienten trykker på beholderen med 180 doser, roterer tælleren en anelse, og antallet af resterende doser vises i intervaller på 20. Patienterne skal rådes til at være forsigtige og ikke tabe inhalatoren, da det kan få tælleren til at tælle ned.

Afprøvning af inhalatoren

Før inhalatoren anvendes første gang, eller hvis inhalatoren ikke har været anvendt i 14 dage eller mere, skal patienten udløse ét pust ud i luften for at sikre, at inhalatoren virker korrekt. Når inhalatoren er blevet afprøvet første gang, skal tælleren stå på 120 eller 180.

Brug af inhalatoren:

Hvis inhalatoren har været udsat for stærk kulde, skal patienterne varme den med hænderne i et par minutter, før de bruger den. De må ikke varme den med kunstige varmemidler.

Patienterne bør om muligt stå eller sidde oprejst, når de inhalerer fra inhalatoren.

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

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

VIGTIGT: Patienterne må ikke udføre trin 2 til 5 for hurtigt.

Efter brug skal patienterne lukke inhalatoren med beskyttelseshætten og kontrollere dosistælleren.

Patienterne skal rådes til at anskaffe en ny inhalator, når dosistælleren eller indikatoren viser tallet 20. Patienterne skal stoppe med at bruge inhalatoren, når tælleren står på 0, da eventuelle pust, som måtte restere i inhalationsdevicet, måske ikke er tilstrækkelige til at udløse en hel dosis, og de skal bruge den nye inhalator.

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

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

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

Beholderen indeholder sprayvæske under tryk. Patienterne skal informeres om ikke at udsætte beholderen for temperaturer højere end 50° C. Beholderen må ikke punkteres.

Rengøring

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

Ved den regelmæssige rengøring af inhalatoren skal patienterne fjerne beskyttelseshætten fra mundstykket og tørre ydersiden og indersiden af mundstykket af med en tør klud. De må ikke fjerne beholderen fra inhalatoren og må ikke anvende vand eller andre væsker til rengøring af mundstykket.

Patienter, som finder det vanskeligt at synkronisere aerosol-pust med indånding, kan anvende en AeroChamber PlusTM spacer. De bør instrueres af lægen, apotekspersonalet eller en sygeplejerske i korrekt anvendelse og vedligeholdelse af deres inhalator 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 en AeroChamber PlusTM spacer, idet de tager en kontinuerlig langsom og dyb indånding gennem spaceren uden ophold mellem pust og inhalation.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Forobec 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 Forobec 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, såsom 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 Forobec ikke administreres i mindst 12 timer før start af anæstesien, da der er risiko for hjertearytmier.

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

Behandling med Forobec bør ikke seponeres pludseligt.

Hvis patienterne synes, at behandlingen er ineffektiv, 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 Forobec under en eksacerbation eller ved signifikant forværring eller akut forværret astma. Alvorlige astmarelaterede bivirkninger og eksacerbationer kan forekomme under behandling med Forobec.

Patienterne skal rådes til at fortsætte behandlingen, men at søge læge, hvis astmasymptomerne forbliver ukontrollerede eller bliver værre, efter Forobec er initieret.

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

Forobec 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 Forobec (til patienter, der anvender Forobec som vedligeholdelsesbehandling og symptomlindrende behandling) eller som separat hurtigvirkende bronkodilator (til patienter, der anvender Forobec kun som vedligeholdelsesbehandling).

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

Når astmasymptomerne er under kontrol, kan det overvejes gradvist at nedsætte dosis af Forobec. Regelmæssig vurdering af patienterne er vigtig, mens behandlingen nedtrappes. Den lavest effektive dosis af Forobec 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 end 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 kombinationsinhalatoren beclometasondipropionat/formoterolfumarat med en AeroChamber PlusTM 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 Forobec 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, kan være særligt udsatte. Situationer, som potentielt kan udløse akut binyreinsufficiens, omfatter 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 Forobec, 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 behandling med høje doser kortikosteroider, 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. Læger skal være opmærksomme 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.

Forobec indeholder en lille mængde ethanol (alkohol), 7 mg pr. pust, hvilket svarer til 0,20 mg/kg pr. dosis med 2 pust. Ved normale doser er denne mængde 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, 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 virkningen af formoterol svækkes eller ophæves.

På den anden side kan samtidig anvendelse af andre beta-adrenerge lægemidler have en potentielt 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 over for beta2-sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminooxidasehæmmere, inklusive stoffer med lignende virkning såsom 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.

Forobec 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**

Fertilitet

Der er ingen data for mennesker. I dyrestudier med rotter var tilstedeværelsen af beclometasondipropionat i høje doser i kombinationen forbundet med nedsat fertilitet hos hunner og embryotoksicitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

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

Der foreligger ingen relevante kliniske data omhandlende brugen af beclometason­dipropionat og formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray, opløsning 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.

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

Amning

Der foreligger ingen relevante kliniske data omhandlende brugen af beclometason­dipropionat og formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray, opløsning 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.

Forobec 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.

Forobec påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resume af sikkerhedsprofilen

Da Forobec indeholder både beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat, kan art og alvorlighed af bivirkningerne forventes at svare til hver af de 2 monokomponenter.

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

Tabeloversigt over bivirkninger

Bivirkninger, som er set med beclometasondipropionat og formoterol, administreret som en fast kombination (Forobec) og som enkeltstoffer er anført nedenfor efter systemorganklasse. Frekvens er defineret som: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 og <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 og <1/100), sjælden (≥1/10.000 og <1/1.000) og meget sjælden (≤1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

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

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

\*Der er rapporteret et ikke-alvorligt tilfælde af pneumoni hos en patient i behandling med beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray, opløsning i et pivotalstudie med KOL-patienter. Andre bivirkninger, der blev observeret med beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray, opløsning i kliniske KOL-studier, var: nedsat kortisol i blodet og atrieflimren.

Som ved anden inhalationsbehandling kan der forekomme paradokse bronkospasmer (se pkt. 4.4).

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

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

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 Forobec.

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 inhalationsspray ikke anderledes end ved monoterapi med beclometasondipropionat.

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

Samme pædiatriske formulering af beclometasondipropionat og formoterolfumarat 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 pust af beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray, opløsning (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 højere 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 obstruktiv lungesygdom: Adrenergica til inhalation, ATC-kode: R03AK08.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske virkninger

Forobec 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, inden for 1-3 minutter efter inhalation, og har en virkningsvarighed på 12 timer efter en enkelt dosis.

**Astma**Klinisk virkning af vedligeholdelsesbehandling med Forobec

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 beclometasondipropionat/formoterol 100/6 HFA på lungefunktionen mindst svarende til virkningen af den frie kombination af beclometasondipropionat og formoterol og oversteg virkningen af beclometason­dipropionat alene.

Klinisk virkning af vedligeholdelsesbehandling og symptomlindrende behandling med Forobec

I et parallelgruppestudie på 48 uger med 1.701 astmapatienter blev virkningen af beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray, opløsning administreret som vedligeholdelsesbehandling (1 inhalation to gange dagligt) og symptomlindrende behandling (op til 8 inhalationer pr. dag) sammenlignet med beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray, opløsning 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 produktet brugt som vedligeholdelsesbehandling og symptomlindrende behandling betydeligt forlængede tiden til første svære eksacerbation (\*) i sammenligning med produktet 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 vedligeholdelsesbehandling og symptomlindrende behandling sammenlignet med salbutamolgruppen: henholdsvis 0,1476 *versus* 0,2239 (statistisk signifikant reduktion: p<0,001). Patienterne i gruppen med beclometasondipropionat og formoterolfumarat­dihydrat inhalationsspray, opløsning vedligeholdelsesbehandling og symptomlindrende 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 beclometasondipropionat og formoterol­fumaratdihydrat inhalationsspray, opløsning 100/6 mikrogram en hurtig bronkodilaterende virkning 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 beclometasondipropionat/formoterol 100/6 mikrogram ikke bedre virkning 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 beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray, opløsning i en pædiatrisk forsøgsformulering med beclometasondipropionat og formoterolfumarat 50/6 mikrogram pr. pust indgivet med en AeroChamber PlusTM spacer 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 beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray, opløsning 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 beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat pædiatrisk formulering 50/6 mikrogram pr. pust med AeroChamber PlusTM spacer 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 virkningen 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 (det primære endepunkt var ændring i FEV1 før medicinering) sammenlignet med formoterol efter 12 ugers behandling (justeret gennemsnitlig forskel mellem beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray, opløsning 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 beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray, opløsning 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 1.199 patienter med svær KOL. Derudover forlængede beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray, opløsning tidspunktet for første eksacerbation statistisk signifikant sammenlignet med formoterol. En bedre virkning af beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray, opløsning 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 virkning af beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray, opløsning *versus* formoterol-behandling med hensyn til ændring i FEV1 før medicinering efter 48 ugers behandling, og det viste ikke mindre virkning af beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray, opløsning sammenlignet med fastdosiskombination af budesonid/formoterol på det samme lungefunktions parameter.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Den systemiske eksponering af de aktive stoffer beclometasondipropionat og formoterol i kombination beclometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray, opløsning er sammenlignet med de tilsvarende monokomponenter.

I et farmakokinetikstudie udført med raske frivillige, som blev behandlet med en enkeltdosis af beclometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray, opløsning (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 kombinationen end efter indgift af de frie komponenter.

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

I et studie udført med raske frivillige øgede anvendelsen af en AeroChamber PlusTM 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 plasmaeksponeringen af formoterol var sammenlignelig på tværs af de tre grupper i 24 timer efter 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

Beclometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat inhalator 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 pust af 100/6 mikrogram). Resultatet var uafhængigt af, hvorvidt der blev brugt en AeroChamber PlusTM spacer eller ej.

Når der ikke blev anvendt en spacer, viser de tilgængelige data en lavere maksimal plasmakoncentration af inhaleret kortikosteroidkomponent med beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray, opløsning 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 beclometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat inhalator blev anvendt med en spacer, 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 en AeroChamber PlusTM spacer eller ej. For beclometason-17-monopropionat blev der kun påvist ækvivalens, når der ikke blev anvendt en AeroChamber PlusTM spacer, hvorimod 90 % CI af AUC0-t var en smule uden for ækvivalensintervallet, når AeroChamber PlusTM spaceren blev anvendt (punktestimat af ratioerne for justerede geometriske middelværdier 89,63 %, CI 79,93; 100,50).

Beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat inhalator anvendt uden en spacer hos unge frembragte lavere total systemisk eksponering (AUC0-t) for 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 beclometasondipropionat og formoterolfumarat i pædiatrisk forsøgsformulering 50/6 mikrogram pr. pust indgivet med en AeroChamber PlusTM spacer 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 beclometasondipropionat og formoterolfumarat 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 beclometasondi­propionat/formoterolfumarat 50/6 end for den fri kombination (punktestimat af ratioerne for justerede middelværdier 92 %, 90 % CI 78; 108).

**Beclometasondipropionat**

Beclometasondipropionat er et pro-drug med en svag glucokortikoidreceptor­bindingsaffinitet, 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 esteraseenzymerne, 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, fordeling

Efter inhalation absorberes formoterol både fra lungerne og fra mave-tarm-kanalen. Den del af den inhalerede dosis, som synkes efter indgift med en inhalator med måleenhed, kan variere mellem 60 % og 90 %. Mindst 65 % af den del, som synkes, absorberes fra mave-tarm-kanalen. 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 til 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 af formoterol i urinen efter en enkelt inhalation fra en tørpulverinhalator steg lineært i 12-96 mikrogram-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 frivillige 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 de to enantiomerer 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 indgift (40 til 80 mikrogram) blev 6 % til 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 alvorlig levercirrose.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Den observerede toksicitet af beclometasondipropionat og formoterol givet i kombination eller separat i dyrestudier 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, såsom ganespalte og intrauterin vækstretardering, 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 øget forlængelse af drægtighedstiden og fødslen som en virkning af de kendte tokolytiske virkninger af beta2-sympatomimetika i dyrestudierne. Disse virkninger blev iagttaget, når det maternelle plasmaniveau af formoterol var lavere end forventet i patienter behandlet med beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat inhalationsspray, opløsning.

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**

Norfluran (HFA-134a)

Vandfri ethanol

Saltsyre (til pH-justering).

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

21 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Før udlevering til patienten:

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

Efter udlevering til patienten:

Opbevares ved temperaturer under 25 °C i maksimalt 3 måneder.

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

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Inhalationsopløsningen er i en trykbeholder af aluminium på 19 ml, som er forseglet med en doseringsventil og monteret i en hvid inhalator af polypropylenplastik. Inhalatoren har en dosistæller (pakning med 120 pust) eller en dosisindikator (pakning med 180 pust) og et mundstykke og er forsynet med en lyseblå beskyttelseshætte af polypropylenplastik.

Hver pakke indeholder:

1 trykbeholder med 120 pust eller

2 trykbeholdere hver med 120 pust eller

3 trykbeholdere hver med 120 pust eller

1 trykbeholder med 180 pust.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Til apotekspersonalet:

Anfør udleveringsdatoen på pakningen til patienten.

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

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

71607

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. juni 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-