

 11. juni 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Forobec, inhalationsspray, opløsning 200/6 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:

200 mikrogram beclometasondipropionat og 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat. Dette svarer til en afgivet dosis (fra inhalatoren) på 177,7 mikrogram beclometasondipropionat og 5,1 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Forobec indeholder en lille mængde ethanol (alkohol), 9 mg pr. pust, hvilket svarer til 0,25 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**

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.

Forobec er indiceret til voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

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.

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

2 inhalationer 2 gange dagligt.

Maksimumdosis er 4 inhalationer dagligt.

Forobec 200/6 mikrogram bør kun anvendes til vedligeholdelsesbehandling. Der er en lavere styrke (Forobec 100/6 mikrogram) tilgængelig til vedligeholdelsesbehandling og symptomlindrende behandling.

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

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 langvarig kontrol af symptomerne kan vedligeholdes ved lavest anbefalet dosis, kan næste skridt eventuelt være at forsøge med kortikosteroid til inhalation alene.

Forobec 200/6 mikrogram bør ikke anvendes til gradvist at nedtrappe behandlingen. Derimod er en lavere styrke af beclometasondipropionat-komponenten tilgængelig i samme type inhalator til at nedtrappe behandlingen (Forobec 100/6 mikrogram).

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

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).

**Dosisanbefalinger til børn og unge under 18 år:**

Forobec 200/6 mikrogram må ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

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 spacere 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, idiopatisk subvalvulær aortastenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, iskæmisk hjertesygdom, alvorligt hjertesvigt, 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 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.

Patienter bør mindes om at tage Forobec dagligt som ordineret, også når de er symptomfri.

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 (en lavere styrke, Forobec 100/6, er tilgængelig, se også 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.

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), 9 mg pr. pust, hvilket svarer til 0,25 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 kan svække eller hæmme virkningen af formoterol. Forobec bør derfor ikke administreres sammen med betablokkere (inklusive øjendråber), medmindre det er af tvingende årsager.

På den anden side kan samtidig anvendelse af andre beta-adrenerge lægemidler have et potentielt additiv virkning. 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.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Forobec seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

**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 |
| Ikke almindelig | Influenza, oral svampeinfektion, orofaryngeal candidiasis, oesofageal candidiasis, vulvovaginal candidiasis, gastroenteritis, sinusitis, rhinitis, pneumoni\* |
| 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, faryngealt erytem |
| 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\* |
| Ikke almindelig | Stigning i blodtrykket |
| Sjælden | 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 100/6 mikrogram inhalationsspray, opløsning i et pivotalstudie med KOL-patienter. Andre bivirkninger, der blev observeret med beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat 100/6 mikrogram 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.

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 100/6 mikrogram 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.

Klinisk virkning og sikkerhed af 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.

Virkningen af beclometasondipropionat/formoterol 200/6 mikrogram HFA, 2 pust to gange dagligt, blev evalueret i et 12-ugers pivotalstudie, som sammenlignede virkningen på lungefunktionen med behandling med beclometasondipropionat som monoterapi hos astmapatienter, som var utilstrækkeligt kontrollerede med tidligere behandling (høj dosis ICS eller mellemhøj dosis af kombination af ICS+LABA). Studiet viste, at beclometasondipropionat/formoteroldihydrat 200/6 mikrogram HFA var overlegen sammenlignet med BDP HFA, hvad angik ændring i forhold til baseline i den gennemsnitlige morgen PEF før dosis (justeret gennemsnitsforskel på 18,53 l).

I et 24-ugers pivotalstudie var sikkerhedsprofilen for beclometasondi­propionat/formoterol­dihydrat 200/6 mikrogram HFA, 2 pust to gange dagligt, sammenlignelig med sikkerhedsprofilen for en godkendt fast dosiskombination (fluticason/salmeterol 500/50, 1 pust to gange dagligt). Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant virkning af beclometasondipropionat/formoteroldihydrat 200/6 mikrogram HFA på HPA-aksen efter 6 måneders behandling. Studiet viste, at hverken beclometasondipropionat/formoterol­dihydrat 200/6 mikrogram eller den godkendte faste dosiskombination var overlegne i forhold til monoterapi med ikke-ekstrafin beclometasondipropionat (2000 mikrogram/dag) efter ændring af FEV1 før dosis om morgenen og procentdelen af hele dage uden astmasymptomer.

**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.

Et farmakokinetisk studie udført med raske frivillige med blokade med medicinsk kul viste, at biotilgængeligheden af beclometason-17-monopropionat i lungerne ved brug af beclometasondipropionat/formoterolfumarat 200/6 mikrogram-formuleringen kun er proportional med dosis i forhold til styrken med 100/6 mikrogram for AUC (*mean ratio* mellem systemisk biotilgængelighed i 200/6 mikrogram-formuleringen og 100/6 mikrogram-styrken er lig med 91,63 (90 % konfidensinterval: 83,79; 100,20). For formoterolfumarat var *mean ratio* mellem den systemiske biotilgængelighed i 200/6 mikrogram-formuleringen og 100/6 mikrogram-styrken svarende til 86,15 (90 % konfidensinterval: 75,94; 97,74).

Et andet farmakokinetisk studie udført med raske frivillige uden blokade med medicinsk kul viste, at den systemiske eksponering for beclometason-17-monopropionat i beclometasondipropionat/formoterolfumarat 200/6 mikrogram-formuleringen var proportional med dosis i forhold til 100/6 mikrogram-styrken (*mean ratio* mellem systemisk biotilgængelighed i 200/6 mikrogram-formuleringen og 100/6 mikrogram-styrken var lig med 89,2 (90% konfidensinterval: 79,8; 99,7)). Den totale systemiske eksponering for formoterolfumarat var uændret (*mean ratio* mellem systemisk biotilgængelighed i 200/6 formuleringen og i 100/6 styrken var 102,2 (90 % konfidensinterval: 90,4; 115,5)).

Anvendelsen af beclometasondipropionat/formoterolfumarat 200/6 mikrogram sammen med en AeroChamber PlusTM spacer til raske frivillige øgede lungernes forsyning med beclometasondipropionats aktive metabolit beclometason-17-monopropionat og formoterol med henholdsvis 25 % og 32 %, mens den samlede systemiske eksponering blev reduceret en anelse for beclometason-17-monopropionat (med 17 %) og formoterol (med 17 %) og øget for uændret beclometasondipropionat (med 54 %).

**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 allerede 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 mørkeblå 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)**

71608

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. juni 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-