

 11. juni 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

33960

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tupakair

**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 på 84,6 mikrogram beclometasondipropionat og 5,0 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Tupakair indeholder en lille mængde ethanol (alkohol), 7 mg pr. pust, hvilket svarer til 0,20 mg/kg pr. dosis af to pust.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationsspray, opløsning

Farveløs opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

**Astma**

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

**KOL**

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

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

**Astma**

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

Beclometasondipropionat i Tupakair er karakteriseret ved en ekstra fin partikelstørrelses­fordeling, hvilket resulterer i en mere potent virkning end beclometasondipropionat­formuleringer, som ikke har denne ekstra fine partikelstørrelsesfordeling (100 mikrogram ekstra fint beclometasondipropionat i Tupakair svarer til 250 mikrogram af en ikke-ekstra fin formulering af beclometasondipropionat). Derfor skal den totale administrerede daglige dosis af beclometasondipropionat i Tupakair 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 Tupakair. Dosis af beclometasondipropionat skal mindskes og tilpasses patienternes individuelle behov.

Der er to fremgangsmåder til behandling:

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

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

*Anbefalede doser til voksne fra 18 år:*

Én eller to inhalationer 2 gange dagligt.

Maksimumdosis er 4 inhalationer dagligt.

**B. Vedligeholdelses- og lindrende behandling**

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

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

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

- ikke fuldstændigt kontrolleret astma og ved behov for lindrende lægemidler

- astmaeksacerbationer i anamnesen, som krævede medicinsk intervention

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

*Anbefalede doser til voksne fra 18 år:*

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

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

Den maksimale dosis er 8 inhalationer.

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

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

Sikkerheden og virkningen af beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat kombinationsspray hos børn og unge under 18 år er ikke dokumenteret. Data for anvendelse af beclometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat 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 Tupakair 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 Tupakair hver dag, også når de ikke har symptomer.

**KOL**

*Anbefalede doser til voksne fra 18 år:*

2 inhalationer 2 gange dagligt.

Specielle patientgrupper

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

Administration

Tupakair er til inhalation.

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

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

Test af sprayen:

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

Brug af sprayen:

Hvis inhalatoren har været udsat for stærk kulde, skal patienter varme den op med hænderne i et par minutter, før den tages i brug. Patienter bør aldrig opvarme den med varmekilder.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Spraybeholderen indeholder sprayvæske under tryk. Patienter bør informeres om ikke at udsætte lægemidlet for temperaturer højere end 50 °C og ikke at punktere beholderen.

Rengøring

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

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

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

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Tupakair 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 Tupakair anvendes af patienter med thyrotoksikose, diabetes mellitus, fæokromocytom og ubehandlet hypokaliæmi.

Behandling med beta2-agonist kan medføre potentiel alvorlig hypokaliæmi. Der bør udvises særlig forsigtighed ved alvorlig astma, da virkningen kan blive potenseret af hypoxi. Hypokaliæmi kan også blive potenseret ved samtidig behandling med andre lægemiddelstoffer, som kan inducere hypokaliæmi, så som xanthinderivater, 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 Tupakair ikke administreres i mindst 12 timer før start af anæstesien, da der er risiko for hjertearytmier.

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

Behandling med Tupakair bør ikke seponeres pludseligt.

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

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

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

Tupakair 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 Tupakair (til patienter, der anvender Tupakair som vedligeholdelses- og lindrende behandling) eller som separat hurtigvirkende bronkodilator (til patienter, der anvender Tupakair kun som vedligeholdelsesbehandling).

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

Når astmasymptomerne er under kontrol, kan der overvejes en gradvis reduktion af dosis af Tupakair. Regelmæssig opfølgning af patienterne, mens behandlingen trappes ned, er vigtig. Den laveste effektive dosis af Tupakair bør anvendes (se pkt. 4.2).

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

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

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

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

Forsigtighed bør udvises ved overførsel af patienter til behandling med Tupakair, 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. Lægen skal være opmærksom på mulig udvikling af pneumoni hos KOL-patienter, da de kliniske tegn på sådanne infektioner ligner symptomerne på KOL-eksacerbationer. Risikofaktorer for pneumoni hos KOL-patienter inkluderer aktiv rygning, højere alder, lavt BMI (body mass index) og svær KOL.

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

Tupakair indeholder en lille mængde ethanol (alkohol), 7 mg pr. udløst pust, hvilket svarer til 0,20 mg/kg pr. dosis af to pust. Dog er denne mængde ethanol ubetydelig ved normale doser og medfører ikke en risiko for patienter.

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.

Beclometason 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 effekten af formoterol svækkes eller ophæves.

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

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

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

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

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

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

Tupakair 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 vedrørende human brug. I dyrestudier med rotter var tilstedeværelsen af beclometasondipropionat i høje doser under en kombineret behandling forbundet med nedsat fertilitet i hunrotter 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 effekten 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 kombinationsspray 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.

Tupakair 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 kombinationsspray hos ammende kvinder.

Selvom der ikke foreligger tilgængelige data fra dyreforsøg 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.

Tupakair 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.

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

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Da Tupakair 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.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, som er set med beclometasondipropionat og formoterol, administreret som en fast kombination (Tupakair) og som enkeltstoffer er anført nedenfor efter systemorganklasse. Frekvens er defineret som: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) 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 ét ikke-alvorligt tilfælde af pneumoni hos en patient i behandling med beclometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat kombinationsspray i et pivotal klinisk forsøg med KOL-patienter. Andre bivirkninger, der er observeret med beclometason­dipropionat/formoterolfumaratdihydrat kombinationsspray i kliniske studier med KOL, er: 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-interval.

De karakteristiske bivirkninger forbundet med administration af beclometasondipropionat er:
orale svampeinfektioner, oral candidiasis, dysfoni, irritation i halsen.

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

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 kombinationsspray ikke anderledes end ved monoterapi med beclometasondipropionat.

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

Samme pædiatriske formulering af beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat kombinationsspray 50/6 mikrogram administreret 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 underben.

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

**4.9 Overdosering**

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

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

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

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

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

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod obstruktiv lungesygdom: Adrenergica til inhalation, ATC-kode: R03AK08.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

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

**Beclometasondipropionat**

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

**Formoterol**

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

**Astma**

Klinisk effekt af vedligeholdelsesbehandling med Tupakair

Kliniske studier af 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/formoterolfumaratdihydrat kombinationsspray 100/6 på lungefunktionen mindst svarende til virkningen af den frie kombination af beclometasondipropionat og formoterol og oversteg virkningen af beclometasondipropionat alene.

Klinisk effekt af vedligeholdelses- og lindrende behandling med Tupakair

I et parallelgruppestudie på 48 uger med 1701 astmapatienter blev effekten af beclometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat kombinationsspray administreret som vedligeholdelses- (1 inhalation to gange dagligt) og lindrende behandling (op til 8 inhalationer pr. dag) sammenlignet med beclometasondipropionat/formoterolfumarat­dihydrat kombinationsspray 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 lægemidlet brugt som vedligeholdelses- og lindrende behandling betydeligt forlængede tiden til første svære eksacerbation (\*) i sammenligning med lægemidlet anvendt som vedligeholdelses­behandling samtidig med salbutamol efter behov (p< 0,001 for både ITT- og PP-patientgruppen). Hyppigheden af svære astmaeksacerbationer pr. patient pr. år blev betydeligt reduceret i gruppen med vedligeholdelses- og lindrende behandling sammenlignet med salbutamolgruppen: henholdsvis 0,1476 mod 0,2239 (statistisk signifikant reduktion: p<0,001). Patienterne i gruppen med beclometasondi­propionat/formoterolfumaratdihydrat kombinationsspray vedligeholdelses- og lindrende behandling opnåede en klinisk meningsfuld forbedring i astmakontrol. Det gennemsnitlige antal inhalationer pr. dag af lindrende lægemidler og andelen af patienter, der anvendte lindrende lægemidler 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/formoterolfumarat­dihydrat kombinationsspray 100/6 mikrogram en hurtig bronkodilaterende effekt og hurtig lindring fra dyspnøsymptomer lig den, som salbutamol 200 mikrogram/dosis giver astmatiske patienter, når metacholintesten anvendes til at inducere bronkokonstriktion.

Pædiatrisk population

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

Den bronkodilaterende virkning af en enkelt dosis beclometasondipropionat/formoterol­fumaratdihydrat kombinationsspray i en pædiatrisk forsøgsformulering med beclometasondipropionat og formoterolfumarat 50/6 mikrogram pr. pust indgivet med Aerochamber Plus-spacer hos astmatiske børn i alderen 5 til 11 år er blevet evalueret ved sammenligning med en fri kombination af markedsført beclometasondipropionat og formoterolfumarat. Der blev påvist non-inferioritet af beclometason­dipropionat/formoterol­fumaratdihydrat kombinationsspray 50/6 i forhold til den frie 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 pædiatrisk formulering beclometasondipropionat/formoterolfumarat­dihydrat kombinationsspray50/6 mikrogram pr. pust med Aerochamber Plus-spacer hos astmatiske børn i alderen 5 til 11 år i en behandlingsperiode på 12 uger blev der ikke påvist superioritet i forhold til monoterapi med beclometasondipropionat, og der blev ikke påvist non-inferioritet i forhold til den fri kombination af beclometasondipropionat og formoterolfumarat, hvad angik lungefunktionsparametre (primær variabel: ændring i FEV1 inden morgendosering).

**KOL**

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

I det ene pivotalstudie sås en signifikant forbedring af lungefunktionen (primære endepunkt var ændring i FEV1 før medicinering) sammenlignet med formoterol efter 12 ugers behandling (justeret gennemsnitlig forskel mellem beclometasondi­propionat/formoterolfumaratdihydrat kombinationsspray 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/formoterolfumaratdihydrat kombinationsspray sammenlignet med formoterol-behandling (justeret gennemsnitlig hyppighed 0,80 sammenlignet med 1,12 i formoterol-gruppen, justeret forhold 0,72 p <0.001) i løbet af 48 ugers behandling hos i alt 1199 patienter med svær KOL. Derudover, var tidspunktet for første eksacerbation forlænget, statistisk signifikant sammenlignet med formoterol. En bedre effekt af beclometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat kombinationsspray i forhold til formoterol blev også bekræftet i forhold til hyppigheden af eksacerbationer hos undergrupper af patienter, der enten samtidig fik tiotropiumbromid (ca. 50 % i hver behandlingsgruppe) eller ikke samtidig fik tiotropiumbromid.

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

I et farmakokinetikstudie udført med raske frivillige, som blev behandlet med en enkeltdosis af den faste kombination beclometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat (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 arealet under kurven (AUC) og den maksimale plasmakoncentration for beclometasondipropionats aktive hovedmetabolit (beclometason-17-monoproprionat) henholdsvis 35 % og 19 % lavere for den faste kombination 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 CFC-formulering alene.

For formoterol var den maksimale plasmakoncentration den samme efter administration af den faste kombination som efter administration af den frie kombination og den systemiske påvirkning var lidt højere efter indgift af den faste kombination 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 AeroChamber Plus-spacer overførslen af beclometasondipropionats aktive metabolit beclometason-17-monopropionat og formoterol til lungerne med hhv. 41 % og 45 % i forhold til anvendelse af standardinhalator. Hvad angår den samlede systemiske eksponering var denne uændret for formoterol, reduceret med 10 % for beclometason-17-monopropionat og øget for uændret beclometasondipropionat.

Et lungedeponeringsstudie udført med patienter med stabil KOL, raske frivillige og patienter med astma viste, at gennemsnitligt blev 33 % af den nominelle dosis deponeret i lungerne hos KOL-patienter sammenlignet med 34 % hos de raske personer og 31 % hos patienterne med astma. Plasmaeksponeringen af beclometason-17-monopropionat og formoterol plasmaeksponeringen var sammenlignelig på tværs af de 3 grupper i 24 timer 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 kombinationsspray var ikke bioækvivalent med en fri kombination af ekstrafin beclometasondipropionat og formoterol, da det blev givet til astmatiske unge i alderen 12 til 17 år i et farmakokinetisk enkeltdosisstudie (4 pust af 100/6 mikrogram). Resultatet var uafhængigt af, hvorvidt der blev brugt en spacer (Aerochamber Plus-spacer) eller ej.

Når der ikke blev anvendt nogen spacer, viser de tilgængelige data en lavere maksimal plasmakoncentration af inhaleret kortikosteroidkomponent med beclometason­dipropionat/formoterolfumaratdihydrat kombinationssprayen 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 kombinationssprayen blev anvendt med spaceren, var den maksimale plasmakoncentration af formoterol forøget med cirka 68 % ved sammenligning med den frie 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 frie kombination, uanset om der blev anvendt spacer eller ej. For beclometason-17-monopropionat blev der kun påvist ækvivalens, når der ikke blev anvendt spacer, hvorimod 90 % CI af AUC0-t var en smule uden for ækvivalensintervallet, når spaceren blev anvendt (punktestimat af ratioerne for justerede geometriske middelværdier 89,63 %, CI 79,93; 100,50).

Beclometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat kombinationsspray anvendt uden 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/formoterolfumaratdihydrat kombinationsspray i pædiatrisk forsøgsformulering 50/6 mikrogram pr. pust indgivet med Aerochamber Plus-spacer ikke bioækvivalent med en fri kombination af beclometasondipropionat og formoterol hos astmatiske børn i alderen 5 til 11 år. Studieresultaterne viser lavere AUC0-t og lavere maksimal plasmakoncentration af inhaleret kortikosteroidkomponent med beclometasondipropionat/formoterolfumarat­dihydrat kombinationsspray 50/6 end med den frie 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 frie kombination, hvorimod Cmax var en smule lavere for beclometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat kombinationsspray 50/6 end for den frie kombination (punktestimat af ratioerne for justerede middelværdier 92 %, 90 % CI 78; 108).

**Beclometasondipropionat**

Beclometasondipropionat er et pro-drug med en svag glucokortikoidreceptorbindings-affinitet, som hydrolyseres af esteraseenzymer til den aktive metabolit beclometason-17-monoproprionat, som har en mere potent antiinflammatorisk aktivitet sammenlignet med det 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, som er til stede i tarmsaft, serum, lunger og i leveren til omdannelse til de mere polære produkter, beclometason-21-monoproprionat, beclometason-17-monoproprionat og beclometason, forventes det ikke, at nedsat leverfunktion vil ændre beclometasondipropionats farmakokinetik eller sikkerhedsprofil.

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

**Formoterol**

Absorption og fordeling

Efter inhalation absorberes formoterol både fra lungerne og fra mave-tarm-kanalen. Den del af den inhalerede dosis som synkes efter administration med en doseringsspray til afmålt dosering 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 administration. Plasmaproteinbinding af formoterol er 61-64 % med 34 % bundet til albumin. Der var ingen bindingsmætning i koncentrationsområdet for de anvendte terapeutiske doser. Eliminationshastigheden bestemt efter oral indgift er 2-3 timer. Absorptionen af formoterol er lineær efter inhalation af 12 – 96 mikrogram formoterolfumarat.

Biotransformation

Formoterol gennemgår en omfattende metabolisering hvor hovedmetaboliseringsvejen omfatter direkte konjugering ved phenolhydroxylgruppen. Glukuronsyrekonjugatet er inaktivt.

Den anden store metaboliseringsvej omfatter O-demetylering efterfulgt af konjugering ved 2'-hydroxylgruppen. Cytokrom P450 isoenzymerne CYP2D6, CYP2C19 og CYP2C9 er involveret i O-demethyleringen af formoterol. Det har vist sig, at formoterol primært metaboliseres via leveren. Formoterol hæmmer ikke CYP450 enzymerne ved terapeutisk relevante koncentrationer.

Elimination

Den kumulative udskillelse i urinen af formoterol efter en enkelt inhalation fra en tørpulverspray steg lineært i dosisområdet på 12-96 mikrogram. 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 enantiomererne forblev konstant i det doseringsområde, som blev undersøgt og der var ikke tegn på relativ akkumulering af den ene enantiomer frem for den anden efter gentaget dosering.

Efter oral administration (40 – 80 mikrogram) blev 6 % – 10 % genfundet i urinen som uændret lægemiddel hos 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

Nedsat lever- og nyrefunktion: formoterols farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion, 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 i dyrestudier givet i kombination eller separat bestod hovedsageligt af virkninger forårsaget af overdreven farmakologisk aktivitet.

Disse virkninger er relateret til beclometasondipropionats immunsuppressive virkning og til formoterols kendte kardiovaskulære virkning, hovedsageligt set hos hunde.

Hverken øget toksicitet eller forekomst af uventede fund blev observeret ved administration af kombinationen.

Dyrereproduktionsstudier i rotter viste dosisafhængige virkninger. Ved kombinationen sås nedsat fertilitet hos hunner og embryoføtal toksicitet. Høje doser af kortikosteroider givet til drægtige dyr er kendt for at forårsage misdannelser under den føtale udvikling, så som ganespalte og intrauterin vækstretardering og det er sandsynligt at de påvirkninger som blev set med beclometasondipropionat/formoterol kombinationen skyldtes beclometasondipropionat. Disse virkninger blev kun set ved høj systemisk eksponering af den aktive metabolit beclometason-17-monoproprionat (200 gange det forventede plasmaniveau i patienter).

Yderligere sås i dyrestudierne en øget forlængelse af drægtighedstiden og fødslen som en virkning, som skyldes de kendte tokolytiske effekter af beta2-sympatomimetika. Disse effekter blev iagttaget når det maternelle plasmaniveau af formoterol var lavere end forventet i patienter behandlet med beclometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat kombinationsspray.

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.

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Norfluran (HFA-134a)

Ethanol, vandfri

Saltsyre (til pH-justering)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

21 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Før udlevering til patienter:

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

Efter udlevering til patienter:

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

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

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Inhalationsopløsningen er fyldt i en 19 ml aluminiumsbeklædt trykbeholder, som er forseglet med en doseringsventil og indsat i en hvid inhalator af polypropylenplast, som inkluderer en dosistæller (pakning med 120 doser) eller dosisindikator (pakning med 180 doser) og et mundstykke, som er forsynet med en lyseblå hætte af polypropylen.

Hver pakning indeholder:

1 trykbeholder med 120 doser eller

2 trykbeholdere med 120 doser hver eller

3 trykbeholdere med 120 doser hver eller

1 trykbeholder med 180 doser

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Til apotekspersonalet:

Anfør udleveringsdatoen til patienten på pakningen.

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

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Healthcare A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

71605

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. juni 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-