

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Innovair 200/6 mikrogrammaa/annos, inhalaatiosumute, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi mitattu annos (laitteen annostelijasta ilman suukappaletta) sisältää: 200 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia. Tämä vastaa potilaan saamaa annosta (suukappale kiinnitettynä) 177,7 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 5,1 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, liuos.

Säiliö sisältää väritöntä tai kellertävää liuosta.

Säiliö on muovisessa suukappaleessa, jossa on suojus.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Innovair on tarkoitettu astman säännölliseen hoitoon, kun yhdistelmävalmisteen (inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin) katsotaan sopivan potilaan hoitoon:

- jos potilaan tilaa ei saada riittävään hoitotasapainoon inhaloitavilla kortikosteroideilla ja tarvittaessa käytettävillä inhaloitavilla nopeavaikutteisilla beeta₂-agonisteilla tai
- jos potilaan tila on jo riittävästi hallinnassa käytettäessä sekä inhaloitavaa kortikosteroidivalmistetta että pitkävaikutteisia beeta₂-agonisteja.

Innovair on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Innovair-valmistetta ei ole tarkoitettu astman hoidon aloittamiseen. Innovair-valmisteen aineosien annostus on yksilöllinen, ja se on sovitettava sairauden vaikeusasteen mukaan. Tämä on otettava huomioon sekä yhdistelmävalmistehoitoa aloitettaessa että annosta muutettaessa. Jos yksittäinen potilas tarvitsee hoitoa muunlaisella annosyhdistelmällä kuin yhdistelmävalmisteen sisältämät annokset, hänelle on määrättävä sopivat annokset beeta₂-agonisteja ja/tai kortikosteroideja erillisistä inhalaattoreista.

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

Tämä on otettava huomioon, jos potilas siirtyy Innovair-valmisteen käyttöön sellaisesta

beklometasonidipropionaattivalmisteesta, jonka koostumus ei ole yhtä hienojakoinen. Beklometasonidipropionaattiannosta on tällöin pienennettävä ja muutettava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan.

Annossuositus vähintään 18-vuotiaille aikuisille:

Kaksi inhalaatiota kaksi kertaa vuorokaudessa.

Enimmäisvuorokausiannos on 4 inhalaatiota.

Innovair 200/6 mikrogrammaa/annos -valmistetta saa käyttää vain ylläpitohoitoon. Ylläpitohoitoon ja astmaoireiden hoitoon on saatavana pienempi vahvuus (Innovair 100/6 mikrogrammaa/annos).

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

Lääkärin on arvioitava potilaan tilaa säännöllisesti, jotta Innovair-annostus pysyy optimaalisena, ja annosta saa muuttaa vain lääkärin suosituksesta. Annos on titrattava pienimpään mahdolliseen annokseen, jolla oireet saadaan pysymään tehokkaasti hallinnassa. Kun oireet pysyvät pitkään hallinnassa pienimmällä suositellulla annoksella, seuraavaksi voidaan kokeilla hoitoa yksinään käytettävällä inhaloitavalla kortikosteroidilla. Innovair 200/6 mikrogrammaa/annos -valmistetta **ei saa käyttää yksinään inhaloitavana kortikosteroidina**, vaan tällaista tarkoitusta varten on saatavana inhalaattori, joka sisältää pienemmän määrän beklometasonidipropionaattia annosta kohden (Innovair 100/6 mikrogrammaa/annos).

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

Erityiset potilasryhmät:

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

Annossuosituks^{et} alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille:

Innovair 200/6 mikrogrammaa/annos -valmistetta ei saa käyttää alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon.

Antotapa

Innovair on tarkoitettu inhalaatioon.

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

Innovair-inhalaatioannostelijan takaosassa on laskuri, josta näkyy jäljellä olevien annosten lukumäärä. 120 annosta sisältävää säiliötä painettaessa säiliöstä vapautuu aina yksi sumuteannos ja laskurin lukema pienenee yhdellä. 180 sumuteannosta sisältävää säiliötä painettaessa laskuri liikkuu hiukan, ja jäljellä olevien sumuteannosten määrää osoittavat lukemat on merkitty 20 annoksen välein. Potilasta on neuvottava varomaan pudottamasta annostelijaa, koska tällöin laskurin lukema voi pienentyä.

Inhalaatiosumutteen testaaminen

Ennen kuin potilas käyttää inhalaatiosumutetta ensimmäistä kertaa tai jos hän ei ole käyttänyt sitä 14 päivään, hänen on sumutettava yksi painallus ilmaan varmistaakseen, että sumute toimii oikein. Ensimmäisen testauskerran jälkeen laskurin lukeman pitää olla 120 tai 180.

Inhalaattorin käyttö:

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

Jos mahdollista, potilaan on seistävä tai istuttava pystyasennossa ottaessaan inhalaatiota annostelijasta.

1. Suokappaleen suojus poistetaan ja tarkistetaan, että suokappale on puhdas eikä siinä ole pölyä, likaa tai muita vierasaineita.
2. Hengitetään ulos mahdollisimman hitaasti ja syvään.
3. Säiliötä pidetään pystysuorassa runko-osa ylöspäin ja huulet asetetaan suokappaleen ympärille kuitenkin purematta sitä.
4. Samaan aikaan hengitetään suun kautta sisään hitaasti ja syvään. Heti sisäänhengityksen aloittamisen jälkeen painetaan annostelijan yläosaa, mikä vapauttaa yhden sumuteannoksen.
5. Hengitystä pidätetään niin pitkään kuin mahdollista. Lopuksi annostelija poistetaan suusta ja hengitetään hitaasti ulos, ei kuitenkaan annostelijan kautta.

Jos potilas tarvitsee vielä sumuteannoksen, hänen on pidettävä annostelijaa pystysuorassa noin puolen minuutin ajan ja toistettava vaiheet 2–5.

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

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

Jos potilas huomaa inhalaation jälkeen sumua joko annostelijassa tai suunpielessä, hänen on toistettava lääkkeenottovaiheet kohdasta 2 lähtien.

Jos potilaan kädet ovat heikot, hänen saattaa olla helpompi pidellä annostelijaa kaksin käsin. Tällöin etusormet asetetaan inhalaattorin säiliön päälle ja molemmat peukalot inhalaattorin pohjan alle.

Potilaan on huuhdeltava suu tai kurlattava kurkku vedellä tai harjattava hampaat inhalaation ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

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

Puhdistaminen

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Innovair-valmistetta on käytettävä varoen (mihin voi kuulua seuranta), jos potilaalla on sydämen rytmihäiriöitä, etenkin kolmannen asteen eteis-kammiokatkos ja takyarytmiaa, idiopaattinen subvalvulaarinen aortan ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia, iskeeminen sydänsairaus, vaikea sydämen vajaatoiminta, vaikea verenpainetauti tai aneurysma.

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

saattaa pidentää QT-aikaa.

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

Beeta₂-agonistihoito voi aiheuttaa mahdollisesti vakavaa hypokalemiaa. Vaikeaa astmaa sairastavien hoidossa on oltava erityisen varovainen, koska hypoksia saattaa voimistaa tällaista vaikutusta. Myös muu samanaikainen hypokalemiaa mahdollisesti aiheuttava lääkehoito, esim. ksantiinjohdannaiset, steroidit ja diureetit, voi voimistaa hypokalemiaa (ks. kohta 4.5). Varovaisuutta suositellaan myös, jos astman hoitotasapaino on huono, jolloin potilaalla voi olla käytössä useita keuhkoputkia laajentavia lääkkeitä kohtauslääkkeinä. Seerumin kaliumarvojen seuranta suositellaan tällaisissa tilanteissa.

Formoterolin käyttö inhalaationa saattaa suurentaa verensokeriarvoja. Sen vuoksi diabeetikkojen verensokeriarvoja on seurattava tarkoin.

Jos potilaalle suunnitellaan anestesiaa halogenoiduilla anesteeteilla, on varmistettava, ettei Innovair-valmistetta anneta vähintään 12 tuntiin ennen anestesian aloittamista, koska siitä aiheutuu sydämen rytmihäiriöiden riski.

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

Innovair-valmisteen käytön lopettaminen äkillisesti ei ole suositeltavaa.

Jos hoito ei potilaan mielestä tehoa, hänen on käännettävä lääkärin puoleen. Keuhkoputkia laajentavien lääkkeiden käytön lisääntyminen on merkki taudin vaikeutumisesta, ja astman hoito on syytä arvioida uudelleen. Äkillinen ja etenevä astman hallinnan huononeminen saattaa johtaa hengenvaaralliseen tilanteeseen, ja potilaan hoito on arvioitava kiireellisesti uudelleen. Jos epäillä infektiota, on harkittava inhaloitavien tai suun kautta otettavien kortikosteroidien annoksen suurentamista tai antibioottihoitoa.

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

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksista bronkospasmia voi ilmetä, jolloin hengityksen vinkuminen tai hengenahdistus lisääntyy pian lääkkeen ottamisen jälkeen. Tällaiset oireet on hoidettava heti nopeavaikutteisella inhaloitavalla keuhkoputkia laajentavalla lääkkeellä. Innovair-valmisteen käyttö on lopetettava heti, potilaan tila arvioitava ja tarvittaessa aloitettava vaihtoehtoinen hoito.

Innovair-valmistetta ei saa käyttää astman hoidon aloitukseen.

Potilaan on syytä pitää nopeavaikutteinen keuhkoputkia laajentava lääke aina mukana akuuttien astmakohtausten varalta.

Potilasta on muistutettava käyttämään Innovair-hoitoa päivittäin, vaikka oireita ei esiintyisikään.

Kun astman oireet on saatu hallintaan, Innovair-annoksen pienentämistä vähitellen voidaan harkita. Potilaan tilan säännöllinen seuraaminen on tärkeää, kun annostusta pienennetään. Potilaalle on käytettävä pienintä tehokasta Innovair-annosta (valmisteesta on saatavana pienempi vahvuus, Innovair 100/6 mikrogrammaa/annos, ks. myös kohta 4.2).

Inhaloitavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkän aikaa. Systeemisten vaikutusten esiintyminen on kuitenkin vähemmän

todennäköistä käytettäessä inhaloitavia kortikosteroideja kuin käytettäessä suun kautta otettavia kortikosteroideja. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät piirteet, lisämunuaisen toiminnan estyminen, luuntiheyden pieneminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, kaihi ja glaukooma sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla). Sen vuoksi on tärkeää, että potilaan tilaa seurataan säännöllisesti ja inhaloitava kortikosteroidiannos pienennetään mahdollisimman pieneksi, jolla astma kuitenkin pysyy tehokkaasti hallinnassa.

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

Pitkäkestoinen hoito suurilla inhaloitavilla kortikosteroidiannoksilla voi johtaa lisämunuaisen toiminnan estymiseen ja akuuttiin lisämunuaiskriisiin. Jos alle 16-vuotias lapsi käyttää/inhaloi suurempia annoksia kuin beklometasonidipropionaatin suositusannokset, hänellä tällainen riski saattaa olla erityisen suuri. Trauma, leikkaus, infektio tai annoksen nopea pienentäminen voi aiheuttaa akuutin Addisonin kriisin. Oireet ovat tavallisesti epämääräisiä. Niitä voivat olla ruokahaluttomuus, vatsakipu, painon lasku, väsymys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, tajunnantason aleneminen, hypoglykemia ja kouristukset. Lisähoitoa systeemisillä kortikosteroideilla on harkittava stressitilanteiden tai suunniteltujen leikkausten yhteydessä.

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

Potilaan siirtyessä oraalista kortikosteroideista inhaloitavien kortikosteroidien käyttöön voi lisämunuaisreservin heikentymisen riski säilyä melko pitkään. Potilailla, jotka ovat aiemmin tarvinneet suuria kortikosteroidiannoksia kohtaushoitona tai saaneet pitkään hoitoa suurilla inhaloitavilla kortikosteroidiannoksilla, voi olla vastaava riski. Tällaiset reservien heikkenemisen jäännösvaikutukset on huomioitava aina stressiä aiheuttavissa hätätilanteissa ja suunniteltujen toimenpiteiden yhteydessä, ja asianmukaisen kortikosteroidihoidon aloittamista on harkittava. Lisämunuaisen toiminnan heikkenemisen vaikeusaste saattaa vaatia erikoislääkärin konsultaatiota ennen suunniteltuja toimenpiteitä.

Potilaita on neuvottava huuhtelemaan suu tai kurlaamaan kurkku vedellä tai harjaamaan hampaat hänelle määrätyn inhalaatioannoksen ottamisen jälkeen, mikä pienentää suun ja nielun sieninfektion riskiä.

Innovair sisältää pienen määrän etanolia (alkoholia). Määrä on alle 100 mg sumutuskertaa kohden. Tavanomaisia annoksia käytettäessä etanolimäärä on merkityksettömän pieni eikä siitä aiheudu potilaille vaaraa.

Näköhäiriö

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Beklometasonidipropionaatti metaboloituu esteraasientsyymien välityksellä. Beklometasoni on vähemmän riippuvainen CYP3A-välitteisestä metaboliasta kuin jotkin muut kortikosteroidit, ja yleensä ottaen yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä; systeemisten vaikutusten mahdollisuutta ei voida kuitenkaan poissulkea samanaikaisessa käytössä voimakkaiden CYP3A:n estäjien (kuten ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa, ja siksi varovaisuus ja asianmukainen seuranta on suositeltavaa tällaisten aineiden käytössä.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

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

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

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

Lisäksi levodopa, levotyroksiini, oksitosiini ja alkoholi voivat heikentää sydämen beeta₂-sympatomimeettien sietokykyä.

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

Arytmian riski suurenee, jos potilaalle annetaan hoidon aikana anestesia halogenoiduilla hiilivetyyhdisteillä.

Samanaikainen hoito ksantiinjohdannaisilla, steroideilla tai diureeteilla saattaa voimistaa beeta₂-agonistien mahdollisia hypokaleemisia vaikutuksia (ks. kohta 4.4). Hypokaleemia voi lisätä alttiutta sydämen rytmihäiriöille, jos potilas saa hoitoa digitalisglykosideilla.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Tutkimustietoa Innovair-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa beklometasonidipropionaattiin liittyi naaraan hedelmällisyyden heikkenemistä ja alkioon kohdistuvaa toksisuutta, kun sitä annettiin suuria annoksia osana yhdistelmähoitoa (ks. kohta 5.3).

Raskaus

HFA-134a-ponneaineen turvallisuudesta tai käytöstä ihmisen raskauden tai imetyksen aikana ei ole kokemusta eikä näyttöä. Eläinkokeet HFA-134a:n vaikutuksesta lisääntymiseen sekä alkion ja sikiön kehitykseen eivät kuitenkaan ole viitanneet kliinisesti merkityksellisiin haittavaikutuksiin.

Ei ole oleellisia kliinisiä tietoja Innovair-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille.

Beklometasonidipropionaatin ja formoterolin yhdistelmällä tehdyissä eläinkokeissa havaittiin lisääntymiseen kohdistuvaa toksisuutta suuren systeemisen altistuksen jälkeen (ks. kohta 5.3). Koska beeta₂-sympatomimeettisillä lääkeaineilla on tokolyttisiä vaikutuksia, valmisteen käytössä on oltava varovainen synnytyksen lähestyessä. Formoterolin käyttöä ei suositella raskauden aikana, etenkin raskauden loppuvaiheissa tai synnytyksen aikana, jos saatavilla on toinen (turvallisempi) hoitovaihtoehto

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

Imetys

Ei ole oleellisia kliinisiä tietoja Innovair-valmisteen käytöstä ihmiselle imetyksen aikana.

Vaikka eläinkokeista saatuja tietoja ei ole, beklometasonidipropionaatin voidaan olettaa erittyvän maitoon muiden kortikosteroidien tavoin.

Vaikka formoterolin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoa, sitä on havaittu imettävien eläinten maidossa.

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Innovair-valmisteella ei todennäköisesti ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Koska Innovair sisältää beklometasonidipropionaattia ja formoterolifumaraattidihydraattia, haittavaikutusten voidaan odottaa olevan tyypiltään ja vaikeusasteeltaan sellaisia, joita on havaittu käytettäessä näitä yhdisteitä erikseen. Kun näitä kahta yhdistettä on annettu samanaikaisesti, muita haittavaikutuksia ei ole havaittu esiintyneen.

Beklometasonidipropionaatin ja formoterolin kiinteän yhdistelmän (Innovair) käyttöön liittyvät haittavaikutukset, samoin kuin näitä yhdisteitä yksinään käytettäessä esiintyneet haittavaikutukset, esitetään seuraavassa elinjärjestelmittäin. Yleisyysluokat on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($\leq 1/10\ 000$).

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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	Nielutulehdus, sammas	Yleinen
	Influenssa, suun sieni-infektio, suunielun kandidiaasi, ruokatorven kandidiaasi, ulkosynnyttimien ja emättimen kandidiaasi, gastroenteriitti, sinuiitti, nuha, keuhkokuume*	Melko harvinainen
Veri ja imukudos	Granulosytopenia	Melko harvinainen
	Trombosytopenia	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä	Allerginen ihotulehdus	Melko harvinainen
	Yliherkkyysoireet, kuten punoitus, huulten, kasvojen, silmien ja nielun turvotus	Hyvin harvinainen
Umpieritys	Lisämunuaisen toiminnan estyminen	Hyvin harvinainen

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia, hyperglykemia	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Levottomuus	Melko harvinainen
	Psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, aggressiivisuus, käytöshäiriöt (erityisesti lapsilla)	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Vapina, heitehuimaus	Melko harvinainen
Silmät	Glaukooma, kaihi Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)	Hyvin harvinainen Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Korvatorven tulehdus	Melko harvinainen
Sydän	Sydämentykytys, EKG:ssä havaittava QTc-ajan piteneminen, EKG-muutokset, takykardia, takyarytmia, eteisvärinä*	Melko harvinainen
	Kammioeräiset lisälyönnit, rasisurintakipu (angina pectoris)	Harvinainen
Verisuonisto	Hyperemia, kasvojen ja kaulan punoitus	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dysfonia	Yleinen
	Yskä, limaa irrottava yskä, kurkun ärsytys, astmakiisi, nielun punoitus	Melko harvinainen
	Paradoksinen bronkospasmi	Harvinainen
	Hengenahdistus, astman paheneminen	Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, suun kuivuminen, ruoansulatushäiriöt, nielühäiriöt, polton tunne huulissa, pahoinvointi, makuhäiriö	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina, ihottuma, liukahikoilu, nokkosihottuma	Melko harvinainen
	Angioedeema	Harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristelut, lihassärky	Melko harvinainen
	Lasten ja nuorten kasvun hidastuminen	Hyvin harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaistulehdus	Harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Perifeerinen ödeema	Hyvin harvinainen

Tutkimukset	CRP-arvon suureneminen, verihutaleiden määrän suureneminen, vapaiden rasvahappojen määrän suureneminen, veren insuliinipitoisuuden suureneminen, veren ketoaineiden määrän suureneminen, veren kortisolipitoisuuden pieneneminen*	Melko harvinainen
	Verenpaineen kohoaminen	Melko harvinainen
	Verenpaineen lasku	Harvinainen
	Luuntiheyden väheneminen	Hyvin harvinainen

* Keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla tehdyssä pivotaalitutkimuksessa yhdellä Innovair 100/6 mikrogrammaa/annos -valmistetta saaneella potilaalla raportoitiin hoitoon liittyvä keuhkokuume, joka ei ollut vakava. Muita Innovair 100/6 mikrogrammaa/annos -valmisteeella keuhkohtaumatautia sairastaville potilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittuja haittavaikutuksia olivat veren kortisolipitoisuuden pieneneminen ja eteisvärinä.

Muiden inhaloitavien valmisteiden tavoin paradoksista bronkospasmia saattaa esiintyä (ks. kohta 4.4).

Formoterolin käytön yhteydessä tyypillisesti havaittavia haittavaikutuksia ovat: hypokalemia, päänsärky, vapina, sydämentykytys, yskä, lihasten kouristelu ja QTc-ajan piteneminen.

Beklometasonidipropionaatin käyttöön tyypillisesti liittyviä haittavaikutuksia ovat: suun sieninfektiot, suun kandidiaasi, dysfonia, kurkun ärsytys.

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Astmapotilailla tehdyissä tutkimuksissa on annettu Innovair 100/6 mikrogrammaa/annos

-inhalaatiosumutetta enintään kaksitoista kumulatiivista sumutuskertaa (beklometasonidipropionaatin kokonaisannos 1200 mikrogrammaa, formoterolin kokonaisannos 72 mikrogrammaa). Kumulatiivinen hoito ei aiheuttanut poikkeavuuksia elintoimintoihin, eikä vakavia tai vaikeita haittavaikutuksia havaittu.

Liialliset formoteroliannokset voivat aiheuttaa beeta₂-agonisteille tyypillisiä vaikutuksia, kuten pahoinvointia, oksentelua, päänsärkyä, vapinaa, uneliaisuutta, sydämentykytystä, takykardiaa, kammioarytmiaa, QTc-ajan pitenemistä, metabolista asidoosia, hypokaleemiaa ja hyperglykemiaa.

Formoteroliyliannostuksen yhteydessä on annettava oireenmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa. Vakavat tapaukset edellyttävät sairaalahoitoa. Kardioselektiivisten beetasalpaajien käyttöä voidaan myös harkita, mutta vain erityistä varovaisuutta noudattaen, koska beetasalpaajien käyttö voi aiheuttaa bronkospasmia. Seerumin kaliumarvoja on seurattava.

Suositusannoksia suurempien beklometasonidipropionaattiannosten akuutti inhaloiminen voi johtaa lisämunuaisen toiminnan ohimenevään estymiseen. Tämä ei vaadi hätätoimenpiteitä, koska lisämunuaisen toiminta korjaantuu muutamassa päivässä, mikä voidaan todeta plasman kortisolipitoisuuden määrittämisellä. Näiden potilaiden hoitoa jatketaan annoksilla, jotka riittävät pitämään astman hoitotasapainossa.

Inhaloitavan beklometasonidipropionaatin krooninen yliannostus: lisämunuaisen toiminnan estymisen riski (ks. kohta 4.4). Lisämunuaisreservien seuraaminen on tarpeen. Hoitoa jatketaan annoksilla, jotka riittävät pitämään astman hoitotasapainossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, adrenergiset inhalaatiot
ATC-koodi: R03 AK08.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Innovair sisältää beklometasonidipropionaattia ja formoterolia. Näiden vaikuttavien aineiden vaikutusmekanismit ovat erilaiset. Muiden inhaloitavien kortikosteroidien ja beeta₂-agonistien yhdistelmien tavoin astman pahenemisvaiheiden vähenemisessä havaitaan additiivinen vaikutus.

Beklometasonidipropionaatti

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

Formoteroli

Formoteroli on selektiivinen beeta₂-agonisti, joka relaxoi korjaantuvaa hengitysteitä ahtauttavaa sairautta sairastavien potilaiden keuhkoputkien sileää lihasta. Keuhkoputkia laajentava vaikutus alkaa nopeasti, 1–3 minuutin kuluessa inhalaation ottamisesta, ja vaikutus kestää 12 tuntia kerta-annoksen ottamisen jälkeen.

Innovair-valmisteen kliininen teho ja turvallisuus

Aikuisille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa formoterolin lisääminen beklometasonidipropionaattihoitoon lievitti astman oireita ja paransi keuhkojen toimintaa sekä vähensi pahenemisjaksoja. 24 viikon mittaisessa tutkimuksessa, jossa selvitettiin Innovair 100/6 mikrogrammaa/annos (ponneaine HFA) -inhalaatiosumutteen vaikutusta keuhkojen toimintaan, Innovair-valmiste oli vähintään yhtä

tehokas kuin beklometasonidipropionaatin ja formoterolin vapaa yhdistelmä, ja teho oli parempi kuin beklometasonidipropionaatin yksinään käytettynä.

Innovair 200/6 mikrogrammaa/annos (ponneaine HFA) -valmisteen (2 sumuteannosta kahdesti päivässä) tehoa arvioitiin 12 viikkoa kestäneessä pivotaalitutkimuksessa, jossa verrattiin Innovair-valmisteen ja pelkän beklometasonidipropionaatin vaikutusta keuhkojen toimintaan sellaisten astmaa sairastavien potilaiden hoidossa, joiden sairaus ei pysynyt riittävästi hoitotasapainossa aiemmilla hoidoilla (suuriannoksinen inhaloitava kortikosteroidi tai keskisuuriannoksinen inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin yhdistelmä). Tutkimus osoitti Innovair 200/6 mikrogrammaa/annos (ponneaine HFA) -valmisteen olevan tehokkaampi kuin pelkkä beklometasonidipropionaatti (ponneaine HFA), kun mittarina käytettiin aamulla ennen annoksen ottoa mitatun PEF-arvon keskimääräistä muutosta lähtötasosta (korjatun keskiarvon ero 18,53 l).

24 viikkoa kestäneessä pivotaalitutkimuksessa Innovair 200/6 mikrogrammaa/annos (ponneaine HFA) -valmisteen (2 sumuteannosta kahdesti päivässä) ja hyväksytyyn kiinteäannoksisen yhdistelmävalmisteen (flutikasoni/salmeteroli 500/50, 1 sumuteannos kahdesti päivässä) turvallisuusprofiilit olivat verrannollisia. Innovair 200/6 mikrogrammaa/annos (ponneaine HFA) -valmisteella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta hypotalamus-aivolisäkeakseliin kuuden kuukauden hoidon jälkeen. Innovair 200/6 mikrogrammaa/annos (ponneaine HFA) -valmiste ja hyväksytty kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste eivät olleet tehokkaampia kuin yksinään käytetty beklometasonidipropionaattivalmiste (2000 mikrog/vrk), jonka koostumus ei ollut yhtä hienojakoinen. Kun mittarina käytettiin aamulla ennen annoksen ottoa mitatun FEV₁-arvon muutosta lähtötasosta ja kokonaan oireettomien päivien prosentuaalista osuutta.

5.2 Farmakokineetiikka

Kiinteäannoksisen yhdistelmävalmisteen (Innovair) aiheuttamaa systeemistä altistusta beklometasonidipropionaatille ja formoterolille on verrattu näiden komponenttien erikseen käytettynä aiheuttamaan altistukseen.

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa tutkimushenkilöt saivat kerta-annoksen Innovair-valmisteen sisältämää kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta (neljä 100/6 mikrogramman sumuteannosta) tai kerta-annoksen beklometasonidipropionaattia (kloorifluorihiiilivety) (neljä 250 mikrogramman sumuteannosta) ja formoterolia (ponneaineena HFA) (neljä 6 mikrogramman sumuteannosta), beklometasonidipropionaatin pääasiallisen metaboliitin (beklometasoni-17-monopropionaatin) AUC-arvo oli kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta käytettäessä 35 % pienempi ja plasman huippupitoisuus 19 % pienempi kuin käytettäessä vähemmän hienojakoista beklometasonidipropionaattivalmistetta (kloorifluorihiiilivety). Imeytyminen oli sitä vastoin nopeampaa (0,5 h vs. 2 h) käytettäessä kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta kuin käytettäessä vähemmän hienojakoista beklometasonidipropionaattivalmistetta (kloorifluorihiiilivety) yksinään.

Formoterolin huippupitoisuus plasmassa oli samankaltainen kiinteäannoksisen ja vapaa-annoksisen yhdistelmän annon jälkeen, ja systeeminen altistus oli hieman suurempi Innovair-valmisteen annon jälkeen kuin vapaa-annoksisen yhdistelmän käytön jälkeen.

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

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä tutkimuksessa, jossa tutkittavat saivat myös imeytymistä estävää aktiivihiiiltä, Innovair 200/6 mikrogrammaa/annos -valmisteesta keuhkojen kautta imeytyneen beklometasoni-17-monopropionaatin hyötyosuus oli Innovair 100/6 mikrogrammaa/annos -valmisteeseen verrattuna suhteessa annokseen ainoastaan AUC-arvon osalta (valmisteiden systeemisten hyötyosuuksien suhde keskimäärin oli 91,63 (90 %:n luottamusväli: 83,79; 100,20). Formoterolifumaraatin osalta vastaava systeemisten hyötyosuuksien suhde keskimäärin oli 86,15 (90 %:n luottamusväli: 75,94; 97,74).

Toisessa terveille vapaaehtoisille tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa tutkittaville ei annettu aktiivihiltaa, systeeminen altistus beklometasoni-17-monopropionaatille Innovair 200/6 mikrogammaa/annos -valmistetta käytettäessä oli Innovair 100/6 mikrogammaa/annos -valmisteseen verrattuna suhteessa annokseen (valmisteiden systeemisten hyötyosuuksien suhde keskimäärin oli 89,2 (90 %:n luottamusväli: 79,8; 99,7)). Systeeminen kokonaisaltistus formoterolifumaraatille ei muuttunut (valmisteiden systeemisten hyötyosuuksien suhde keskimäärin oli 102,2 (90 %:n luottamusväli: 90,4; 115,5)).

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa Aerochamber Plus -tilajatkkeen käyttö Innovair 200/6 mikrogammaa/annos -valmistetta käytettäessä lisäsi keuhkoihin kulkeutuneen beklometasonidipropionaatin aktiivisen metaboliitin beklometasoni-17-monopropionaatin määrää 25 % ja formoterolin määrää 32 %. Systeeminen kokonaisaltistus beklometasoni-17-monopropionaatille ja formoterolille pieneni jonkin verran (17 % molempien osalta) ja systeeminen kokonaisaltistus muuttumattomalle beklometasonidipropionaatille suureni (54 %).

Beklometasonidipropionaatti

Beklometasonidipropionaatti on aihiolääke, jonka affiniteetti glukokortikoideja sitoviin reseptoreihin on heikko. Se hydrolysoituu esteraasientsyymien välityksellä aktiiviseksi metaboliitiksi, beklometasoni-17-monopropionaatiksi, jolla on voimakkaampi paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus kuin aihiolääke beklometasonidipropionaatilla.

Imeytyminen, jakautuminen ja biotransformaatio

Inhaloitu beklometasonidipropionaatti imeytyy nopeasti keuhkoista. Ennen imeytymistä se muuntuu useimmissa kudoksissa esiintyvän esteraasientsyymien välityksellä laajasti aktiiviseksi metaboliitiksi, beklometasoni-17-monopropionaatiksi. Aktiivisen metaboliitin systeeminen hyötyosuus on seurausta imeytymisestä keuhkoista (36 %) ja niellyn annoksen jälkeen imeytymisestä ruoansulatuselimistöstä. Niellyn beklometasonidipropionaatin hyötyosuus on kuitenkin merkityksettömän pieni. Presysteemisen beklometasoni-17-monopropionaatiksi muuntumisen seurauksena 41 % annoksesta imeytyy aktiivisena metaboliittina.

Systeeminen altistus suurenee inhaloidun annoksen suurenemisen myötä lähes lineaarisesti. Inhalaationjälkeinen absoluuttinen hyötyosuus on noin 2 % (nimellinen annos muuttumatonta beklometasonidipropionaattia) ja 62 % (nimellinen annos beklometasoni-17-monopropionaattia). Kun valmistetta annetaan laskimoon, beklometasonidipropionaatille ja sen aktiiviselle metaboliitille on luonteenomaista suuri puhdistuma plasmasta (beklometasonidipropionaatin puhdistuma 150 l/h ja aktiivisen metaboliitin puhdistuma 120 l/h), beklometasonidipropionaatin pieni jakaantumistilavuus (20 l) vakaassa tilassa ja aktiivisen metaboliitin suurempi jakaantumistilavuus (424 l) kudoksiin. Sitoutuminen plasman proteiineihin on kohtalaisen voimakasta.

Eliminaatio

Beklometasonidipropionaatin pääasiallinen eliminaatioreitti on erittyminen polaarina metaboliitteina ulosteisiin. Beklometasonidipropionaatin ja sen metaboliittien eliminoituminen munuaisten kautta on hyvin vähäistä. Beklometasonidipropionaatin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on 0,5 tuntia ja beklometasoni-17-monopropionaatin 2,7 tuntia.

Eriyispotilasryhmät

Beklometasonidipropionaatin farmakokinetiikkaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavissa ei ole tutkittu. Koska beklometasonidipropionaatti kuitenkin metaboloituu suolistonesteissä, seerumissa, keuhkoissa ja maksassa esiintyvien esteraasientsyymien välityksellä hyvin nopeasti polaariseemmiksi aineenvaihduntatuotteiksi, beklometasoni-21-monopropionaatiksi, beklometasoni-17-monopropionaatiksi ja beklometasoniksi, maksan vajaatoiminnalla ei odoteta olevan beklometasonidipropionaatin farmakokinetiikkaa ja turvallisuusprofiilia muuttavia vaikutuksia. Koska beklometasonidipropionaattia tai sen metaboliitteja ei havaittu virtsassa, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien systeemisen altistuksen ei odoteta suurentuvan.

Formoteroli

Imeytyminen ja jakautuminen

Inhalaationa otettu formoteroli imeytyy sekä keuhkoista että ruoansulatuselimistöstä. Inhalaationa otetun annoksen jälkeen niellyn lääkkeen osuus on 60–90 %, kun käytetään mitatun annoksen antavaa annostelijaa (metered dose inhaler, MDI). Vähintään 65 % niellystä osuudesta imeytyy ruoansulatuselimistöstä. Muuttumattoman lääkkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–1 tunnin kuluessa suun kautta tapahtuvan annon jälkeen. Formoterolista sitoutuu plasman proteiineihin 61–64 %, josta 34 % sitoutuu albumiiniin. Sitoutuminen ei saturoitunut hoitoannoksista saatavien pitoisuuksien yhteydessä. Suun kautta annettuna eliminaation puoliintumisaikasi on määritetty 2–3 tuntia. Formoterolin imeytyminen on lineaarista, kun inhalaationa otettu formoterolifumaraattiannos on 12–96 mikrogrammaa.

Biotransformaatio

Formoteroli metaboloituu laajasti, ja tärkein metaboliareitti on suora konjugoituminen fenolihydroksyyliiryhmän avulla. Glukuronidihappokonjugaatti on inaktiivinen. Toinen tärkeä metaboliareitti on O-demetylaatio, jonka jälkeen tapahtuu konjugoituminen fenoli-2'-hydroksyyliiryhmän avulla. Sytokromi P450 -isoentsyymit CYP2D6, CYP2C19 ja CYP2C9, osallistuvat formoterolin O-demetylaatioon. Maksa vaikuttaa olevan pääasiallinen metaboliareitti. Formoteroli ei estä CYP450-entsyymejä hoidon kannalta merkityksellisillä pitoisuuksilla.

Eliminaatio

Jauheinhalaattorista saatavan formoterolikerta-annoksen inhaloinnin jälkeen kumulatiivinen erittyminen virtsan kautta suureni lineaarisesti annoksilla 12–96 mikrogrammaa. Annoksesta erittyi muuttumattomana keskimäärin 8 % ja kokonaisformoteroliannoksesta 25 %. Plasmassa esiintyvien pitoisuuksien mittaukset osoittivat, että 12 terveen vapaaehtoisen otettua inhalaationa kerta-annoksen 120 mikrogrammaa, keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli 10 tuntia. Virtsaan erittyneestä muuttumattomasta lääkeaineesta 40 % oli (R,R)-enantiomeeria ja 60 % (S,S)-enantiomeeria. Näiden kahden enantiomeerin suhteellinen osuus pysyi muuttumattomana tutkittujen annosten yhteydessä eikä näyttöä ollut siitä, että toinen enantiomeeri kumuloituisi suhteellisesti enemmän kuin toinen toistuvan annon jälkeen.

Kun valmistetta annettiin terveille vapaaehtoisille suun kautta (40–80 mikrogrammaa), annoksesta 6–10 % havaittiin virtsassa muuttumattomana aineena, ja enintään 8 % annoksesta havaittiin glukuronidimuodossa.

Yhteensä 67 % suun kautta annetusta formoteroliannoksesta erittyi virtsaan (pääasiassa metaboliitteina) ja loput ulosteisiin. Formoterolin munuaispuhdistuma on 150 ml/min.

Erityispopulasryhmät

Maksan/munuaisten vajaatoiminta: formoterolin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Formoteroli eliminoituu kuitenkin pääasiassa maksametabolian kautta, joten vaikea-asteista maksakirroosia sairastavien potilaiden altistuksen oletetaan olevan suurempi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Erikseen ja yhdistelmänä annetulla beklometasonidipropionaatilla ja formoterolilla tehdyissä eläinkokeissa havaittu toksisuus ilmeni lähinnä farmakologisten vaikutusten korostumisena. Ne liittyvät beklometasonidipropionaatin immunosuppressiiviseen vaikutukseen ja formoterolin käyttöön liittyviin tunnettuihin, lähinnä koirilla esiintyviin, sydän- ja verisuonivaikutuksiin. Annettaessa valmistetta yhdistelmänä toksisuuden lisääntymistä ei havaittu eikä odottamattomia löydöksiä todettu.

Rotilla tehdyt reproduktiotutkimukset viittasivat valmisteen annosriippuvaisiin vaikutuksiin. Yhdistelmän käyttöön liittyi naaraan hedelmällisyyden heikkenemistä sekä alkioon ja sikiöön

kohdistuvaa toksisuutta. Tiineille eläimille annettujen suurten kortikosteroidiannosten tiedetään aiheuttavan poikkeavuuksia sikiön kehitykseen, kuten suulakihalkiota ja kohdunsisäisen kehityksen hidastumista. Beklometasonidipropionaatin ja formoterolin yhdistelmän käytön yhteydessä havaitut vaikutukset aiheutuivat todennäköisesti beklometasonidipropionaatista. Tällaisia vaikutuksia havaittiin vain suurella systeemisellä altistuksella aktiiviselle metaboliitille beklometasoni-17-monopropionaatille (200-kertainen altistus verrattuna potilaiden plasman altistukseen). Lisäksi tiineyden ja synnytyksen pitkittymistä esiintyi enemmän. Tämä vaikutus liittyi eläinkokeiden perusteella todettuihin beeta₂-sympatomimeettien tokolyyttisiin vaikutuksiin. Tällaisia vaikutuksia havaittiin, kun emon plasman formoterolipitoisuus oli pienempi kuin Innovair-hoitoa saavien odotetut pitoisuudet.

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

Prekliiniset tiedot CFC-yhdisteitä sisältämättömästä ponneaineesta HFA-134a eivät osoita erityistä vaaraa ihmiselle tavanomaisten farmakologisten turvallisuustutkimusten, toistettujen annosten toksisuuden, genotoksisuuden, karsinogeenisuuden tai lisääntymistoksisuuden perusteella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Norfluraani (HFA-134a)
Etanoli, vedetön
Kloorivetyhappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

21 kuukautta.

6.4 Säilytys

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

Valmisteen apteekista potilaille toimittamisen jälkeen:
Säilytä alle 25 °C (enintään 3 kuukautta).
Säiliö sisältää paineistettua nestettä. Älä altista yli 50°C lämpötiloille. Älä puhkaise säiliötä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Inhalaationeste on pakattu paineistettuun alumiinisäiliöön, joka on suljettu annoksen mittaavalla venttiilillä. Säiliö on asetettu polypropeenimuoviseen suokappaleeseen, joka sisältää annoslaskurin (120 annoksen pakkaus) tai annosindikaattorin (180 annoksen pakkaus), sekä suokappaleen joka on varustettu muovisella suojuksella (polypropeeni).

Yksi pakkaus sisältää:
yhden inhalaatiosumutteen, josta saa 120 annosta tai

kaksi inhalaatiosumutetta, joista molemmista saa 120 annosta tai yhden inhalaatiosumutteen, josta saa 180 annosta

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Apteekille:

Merkitse pakkaukseen päivämäärä, jolloin valmiste on toimitettu potilaalle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32422

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.11.2018