

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Innovair nexthaler 200 mikrog/6 mikrog/inhalaatio, inhalaatiojauhe

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi mitattu 10 mg:n annos inhalaatiojauhetta sisältää:

200 mikrogrammaa vedetöntä beklometasonidipropionaattia ja 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia.

Tämä vastaa potilaan saamaa annosta (suukappaleesta lähtevä annos) 158,8 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 4,9 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

yksi inhalaatio sisältää 9,8 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe.

Moniannosinhalaattori sisältää valkoista tai melkein valkoista jauhetta.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Innovair nexthaler on tarkoitettu astman säännölliseen hoitoon silloin, kun lääkitys yhdistelmävalmisteella (inhaloitava kortikosteroidi ja pitkävaikutteinen beeta<sub>2</sub>-agonisti) on tarkoituksenmukaista:

- jos potilaan tilaa ei saada riittävään hoitotasapainoon inhaloitavilla kortikosteroideilla ja tarvittaessa käytettävillä inhaloitavilla nopeavaikutteisilla beeta<sub>2</sub>-agonisteilla
- jos potilaan tila on jo riittävästi hallinnassa käytettäessä sekä inhaloitavaa kortikosteroidivalmistetta että pitkävaikutteisia beeta<sub>2</sub>-agonisteja.

Innovair nexthaler on tarkoitettu aikuisille.

Huomautus: Innovair nexthalerin käytöstä akuuttien astmakohtausten hoidossa ei ole kliinisesti merkityksellistä tietoa.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Innovair nexthaler ei ole tarkoitettu astman hoidon aloittamiseen. 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 beeta<sub>2</sub>-agonisteja ja/tai kortikosteroideja erillisistä inhalaattoreista.

Koska Innovair nexthaler -valmisteen hiukkaskoko on erittäin hienojakoinen, annosta on muutettava, jos potilas siirtyy Innovair nexthaler -valmisteen käyttöön sellaisesta valmisteesta, jonka koostumus ei ole yhtä hienojakoinen. Tällöin on otettava huomioon, että Innovair nexthaler -valmistetta käytettäessä

beklometasonidipropionaatin suositeltava vuorokausiannos on pienempi kuin käytettäessä sellaista beklometasonidipropionaattia sisältävää valmistetta, jonka koostumus ei ole yhtä hienojakoinen, ja annos on sovitettava potilaskohtaisesti.

*Annossuositus vähintään 18-vuotiaille aikuisille:*

Kaksi inhalaatiota kaksi kertaa vuorokaudessa.

Enimmäisvuorokausiannos on 4 inhalaatiota.

Lääkärin on arvioitava potilaan tilaa säännöllisesti, jotta Innovair nexthalerin annostus pysyy optimaalisena, ja annosta saa muuttaa vain lääkärin suosituksesta. Annos on titrattava pienimpään mahdolliseen annokseen, jolla oireet saadaan pysymään tehokkaasti hallinnassa. Kun oireet on saatu hallintaan pienimmällä suositellulla annoksella, seuraavaksi voidaan kokeilla hoitoa yksinään käytettävällä inhaloitavalla kortikosteroidilla. Tätä tarkoitusta varten on saatavana nexthaler-inhalaattori, joka sisältää pienemmän määrän beklometasonidipropionaattia annosta kohden (Innovair nexthaler 100 mikrog/6 mikrog/annos).

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

*Erityiset potilasryhmät:*

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Innovair nexthaler -valmisteen käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville ei ole tietoa (ks. kohta 5.2).

*Pediatriset potilaat*

**Innovair nexthaler 200 mikrog/6 mikrog/annos -valmistetta ei pidä käyttää alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon.**

Antotapa

Innovair nexthaler on tarkoitettu inhalaatioon.

Nexthaler toimii sisäänhengityksen voimalla. Keskivaikeaa ja vaikeaa astmaa sairastavien potilaiden on osoitettu kykenevän tuottamaan sisäänhengitysvirtauksen, joka riittää laukaisemaan annoksen nexthaler-inhalaattorista (ks. kohta 5.1). Innovair nexthaler -valmisteen kulkeutuminen elimistöön ei riipu virtauksen voimakkuudesta sillä sisäänhengityksen voimakkuuden alueella, jonka tämä potilasryhmä kykenee tuottamaan inhalaattorin läpi.

Nexthaler-inhalaattorin oikea käyttötapa on ehdottoman tärkeä hoidon onnistumisen kannalta. Potilasta on neuvottava lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita. Katso käyttöohjeet alta.

Jos potilas ei ole ottanut inhalaatiota inhalaattorin läpi, annoslaskurin ikkunassa näkyvä annosten lukumäärä ei pienene, kun suojus suljetaan.

Potilasta on neuvottava avaamaa inhalaattorin suojus vasta ennen käyttöä. Jos potilas on avannut suojuksen, mutta ei inhaloi annosta, ja sulkee suojuksen, mitattu annos palautuu takaisin inhalaattorin sisällä olevan jauheen joukkoon. Potilas voi ottaa seuraavan mitatun annoksen turvallisesti.

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

# INNOVAIR NEXTHALER -INHALAATTORIN KÄYTTÖOHJEET

## A. Pakkauksen sisältö

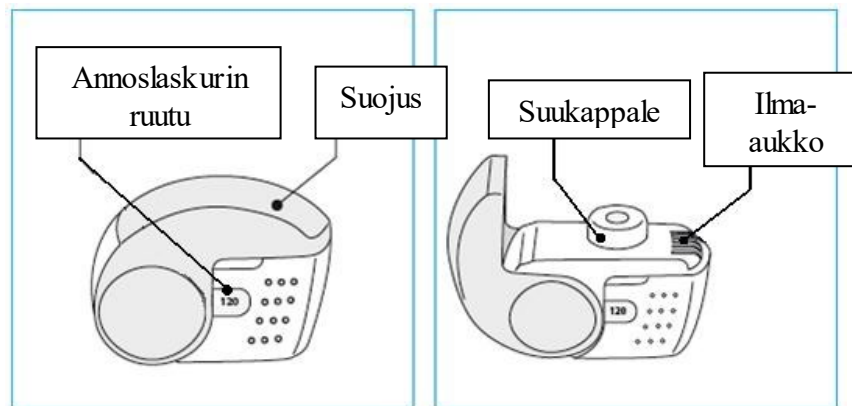
Lisätietoa tämän pakkauksen sisällöstä, katso kappale 6.5

**Jos pakkauksen sisältö ei ole sama kuin kappaleessa 6.5, palauta inhalaattorisi paikkaan, josta sen sait ja hanki uusi.**

## B. Yleiset varoitukset ja varotoimet

- Älä ota inhalaattoria pussista, jollet aio käyttää sitä heti.
- Käytä inhalaattoria vain tämän ohjeen mukaisesti.
- Pidä suojus suljettuna, kunnes otat annoksen.
- Säilytä inhalaattori käyttökertojen välillä puhtaassa ja kuivassa paikassa.
- Älä irrota nexthaler -inhalaattorin osia toisistaan mistään syystä.

## C. Nexthaler -inhalaattorin tärkeimmät osat

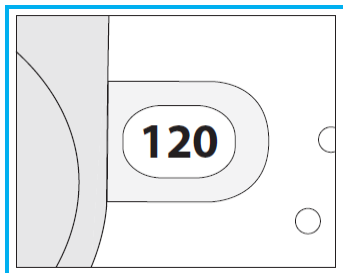


Nexthaler -inhalaattorin käytössä on kolme helppoa vaihetta: avaa, inhaloi, sulje.

## D. Ennen uuden nexthaler -inhalaattorin käyttöä

1. **Avaa pussi ja ota inhalaattori pussista.**
  - Älä käytä inhalaattoria, jos pussin sinetointi on auki tai pussi on rikki. Palauta inhalaattori paikkaan, josta sait sen, ja hanki uusi.
  - Kirjoita ulkopakkaukseen päivämäärä, jolloin avasit pussin
2. **Tarkista inhalaattori.**
  - Jos inhalaattori näyttää rikkoutuneelta tai vaurioituneelta, palauta se paikkaan, josta sait sen, ja hanki uusi.

3. **Tarkista annoslaskurin ruutu. Jos inhalaattori on vielä käyttämätön, ruudussa näkyvä lukema on 120.**
  - **Älä** käytä uutta inhalaattoria, jos lukema on pienempi kuin 120. Palauta inhalaattori paikkaan, josta sait sen, ja hanki uusi.

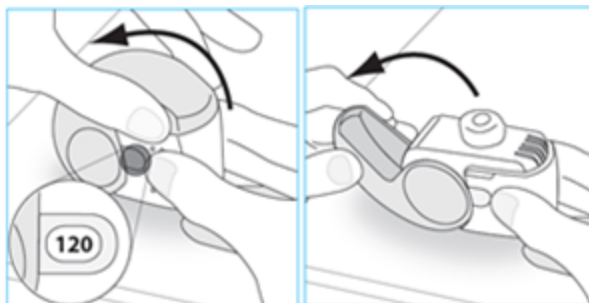


#### **E. Näin käytät nexthaler -inhalaattoria**

- Jos et ole varma oletko saanut oikean annoksen, ota yhteys apteekkihenkilökuntaan tai lääkäriin
- Jos et ole varma onko annoslaskuri liikkunut yhden inhalaation jälkeen, odota kunnes on seuraavan annoksesi aika ja ota se normaalisti. Älä ota ylimääräistä annosta.

##### **E.1. Avaaminen**

1. **Pidä inhalaattoria pystyasennossa.**
2. **Tarkista jäljellä olevien annosten lukumäärä: jos lukema on 1–120, annoksia on jäljellä.**
  - Jos annoslaskurin ruudussa näkyvä lukema on 0, annoksia ei ole jäljellä. Hävitä inhalaattori ja hanki uusi.
3. **Avaa suojust kokonaan.**



4. **Ennen inhalaatiota hengitä ulos niin kauan kuin tuntuu hyvältä.**
  - **Älä** hengitä ulos inhalaattorin kautta.

##### **E.2. Inhalointi**

**Jos mahdollista, seiso tai istu pystyasennossa, kun otat inhalaation.**

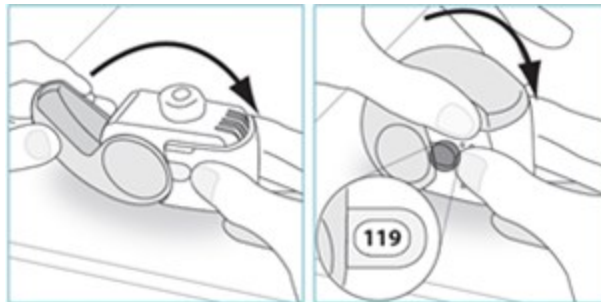
1. **Nosta inhalaattori huulillesi ja sulje huulet suukappaleen ympärille.**
  - **Älä** tuki ilma-aukkoa, kun pitelet inhalaattoria.
  - **Älä** hengitä sisään ilma-aukon kautta.
2. **Hengitä sisään voimakkaasti ja syvään suun kautta.**
  - Saatat tuntea suussasi aineen maun, kun otat annoksen.
  - Saatat kuulla tai tuntea naksahduksen, kun otat annoksen.
  - **Älä** hengitä sisään nenän kautta.
  - **Älä** ota inhalaattoria suustasi inhalaation aikana.



3. Ota inhalaattori pois suusta.
4. Pidätä hengitystäsi 5–10 sekunnin ajan tai niin pitkään kuin tuntuu hyvältä.
5. Hengitä hitaasti ulos.
  - Älä hengitä ulos inhalaattorin kautta.

### E.3. Sulkeminen

1. Laita inhalaattori taas pystyasentoon ja sulje suojus kokonaan.
2. Tarkista, että annoslaskurin lukema on vähentynyt yhdellä.



3. Jos tarvitset toisen annoksen, toista vaiheet E.1–E.3.

### F. Puhdistus

- Inhalaattoria ei yleensä tarvitse puhdistaa.
- Tarvittaessa voit puhdistaa inhalaattorin kuivalla liinalla tai paperipyyhkeellä käytön jälkeen.
  - Älä käytä puhdistukseen vettä tai muuta nestettä. Älä kastele inhalaattoria.

### G. Säilytys ja hävitys

Lisätietoa säilytysolosuhteista ja hävittämisestä, katso kappaleet 6.4 ja 6.6

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

On suositeltavaa, että annosta pienennetään asteittain ennen valmisteen käytön lopettamista. Hoitoa ei saa keskeyttää äkillisesti.

Astman hoidossa on yleensä noudatettava asteittaista hoito-ohjelmaa. Potilaan vastetta on tarkkailtava kliinisesti ja keuhkojen toimintaa mittaavilla kokeilla.

Jos hoito ei potilaan mielestä tehoa, hänen on käännyttävä lääkärin puoleen. Keuhkoputkia laajentavien lääkkeiden käytön lisääntyminen on merkki taudin vaikeutumista, 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 epäillään infektiota, on harkittava inhaloitavien tai suun kautta otettavien kortikosteroidien annoksen suurentamista tai antibioottihoitoa.

Potilaille ei saa aloittaa Innovair nexthaler -hoitoa taudin pahenemisvaiheen aikana eikä silloin, jos astma pahenee huomattavasti tai äkillisesti. Innovair nexthaler -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 jos ne pahenevat Innovair nexthaler -hoidon aloittamisen jälkeen.

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

Innovair nexthaleria ei ole tarkoitettu astman hoidon aloittamiseen.

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

Potilasta on muistutettava käyttämään Innovair nexthaler -hoitoa päivittäin, vaikka oireita ei esiintyisikään. Kun astman oireet on saatu hallintaan, Innovair nexthaler -annoksen pienentämistä vähitellen voidaan harkita. Potilaan tilan säännöllinen seuranta on tärkeää, kun annostusta pienennetään. Potilaille on käytettävä pienintä tehokasta Innovair nexthaler -annosta (ks. kohta 4.2).

Inhaloitavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia etenkin, jos niitä käytetään suurina annoksina pitkän aikaa. Systeemisten vaikutusten esiintyminen on kuitenkin vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä suun kautta otettavia kortikosteroideja. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunuaisen toiminnan estyminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luuntiheyden pieneneminen, kaihi ja glaukooma sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla). Siksi on tärkeää, että inhaloitavaa kortikosteroidia käytettäessä haetaan pienin annos, jolla astma pysyy tehokkaasti hallinnassa.

Pitkäaikainen hoito suurilla inhaloitavilla kortikosteroidiannoksilla voi johtaa lisämunuaisen toiminnan estymiseen ja akuuttiin lisämunuaiskriisiin. Jos alle 16-vuotias lapsi tai nuori inhaloiti 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 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.

Innovair nexthaler -valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on aktiivinen tai rauhallisessa vaiheessa oleva keuhkotuberkuloosi tai hengitysteiden sieni- tai virusinfektio.

Innovair nexthaler -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 QTc-ajan pitenemistä (QTc > 0,44 sekuntia). Myös formoteroli saattaa pidentää QTc-aikaa.

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

Beeta<sub>2</sub>-agonistihoito voi aiheuttaa mahdollisesti vakavaa hypokalemiaa. Vaikeaa astmaa sairastavien hoidossa on oltava erityisen varovainen, koska hypoksia saattaa voimistaa tätä vaikutusta. Myös muu samanaikainen hypokalemiaa mahdollisesti aiheuttava lääkehoito (esim. ksantiinijohdannaiset, 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 veren glukoosipitoisuutta. Tästä syystä diabeetikkojen verensokeriarvoja on seurattava tarkoin.

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

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

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Laktoosi sisältää pieniä määriä maitoproteiineja, jotka voivat aiheuttaa allergisen reaktion. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. 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 nexthaler -valmistetta ei siksi saa käyttää samanaikaisesti beetasalpaajien (myös silmätippojen) kanssa, jollei käyttöön ole pakottavaa syytä.

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

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

Lisäksi levodopa, levotyroksiini, oksitosiini ja alkoholi voivat heikentää sydämen beeta-2-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 hiilivety-yhdisteillä.

Samanaikainen hoito ksantiinjohdannaisilla, steroideilla tai diureeteilla saattaa voimistaa beeta-2-agonistien mahdollisia hypokaleemisia vaikutuksia (ks. kohta 4.4). Hypokaleemia voi lisätä alttiutta sydämen rytmihäiriöille, jos potilas saa hoitoa digitaalisglykosideilla.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### ***Raskaus***

Ei ole oleellisia kliinisiä tietoja Innovair nexthaler -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Beklometasonidipropionaatin ja formoterolin yhdistelmällä tehdyissä eläinkokeissa havaittiin lisääntymiseen ja sikiöön kohdistuvaa toksisuutta suuren systeemisen altistuksen jälkeen (ks. kohta 5.3). Tiineille eläimille annettujen suurten kortikosteroidiannosten tiedetään aiheuttavan poikkeavuuksia sikiön kehitykseen, kuten suulakihalkiota ja kohdunsisäisen kehityksen hidastumista. Koska beeta<sub>2</sub>-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 nexthaler -valmisteen käyttöä raskauden aikana tulisi harkita vain, jos hoidosta odotettavat hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat.

##### ***Imetys***

Ei ole oleellisia kliinisiä tietoja Innovair nexthaler -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 nexthaler -valmisteen antamista imettäville äideille tulisi harkita, jos hoidosta odotettavat hyödyt ovat sen mahdollisia haittoja suuremmat. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Innovair nexthaler -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### ***Hedelmällisyys***

Tutkimustietoa Innovair nexthaler -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).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisin haittavaikutus on vapina. Innovair nexthaler 100 mikrog/6 mikrog/annos -valmisteella tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa vapinaa ilmeni vain käytettäessä suurimpia



annoksia (400/24 mikrogrammaa vuorokaudessa), tavallisimmin hoidon alussa, ja se oli voimakkuudeltaan lievää. Yksikään potilas ei keskeyttänyt tutkimusta vapinan takia.

#### Astmaatikoille tehtyjen kliinisten tutkimusten tulokset

Innovair nexthaler 100 mikrog/6 mikrog/annos -valmisteen turvallisuutta arvioitiin vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa ja lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin 719:lle vähintään 12-vuotiaalle eri vaikeusasteista astmaa sairastavalle potilaalle. Seuraavassa taulukossa mainitut esiintymistiheydet koskevat vähintään 12-vuotiaita astmaatikkoja, ja ne perustuvat kahdesta keskeisestä kliinisestä tutkimuksesta saatuihin turvallisuustietoihin. Näissä tutkimuksissa Innovair nexthaler 100 mikrog/6 mikrog/annos -valmistetta annettiin tässä valmisteyhteenvedossa suositelluilla annoksilla 8–12 viikon ajan. Innovair nexthaler 100 mikrog/6 mikrog/annos -valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu psyykkisiä häiriöitä, mutta ne on sisällytetty taulukkoon inhaloitavien kortikosteroidien mahdollisina luokkavaikutuksina.

Beklometasonidipropionaatin ja formoterolin kiinteän yhdistelmän (Innovair nexthaler) käyttöön liittyvät haittavaikutukset esitetään seuraavassa elinjärjestelmittäin. Yleisyysluokat on määritelty 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 ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Yleisyysluokka</b>
Infektiot	Nenänielun tulehdus	Melko harvinainen
	Suun kandidiaasi	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypertriglyseridemia	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Psikomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masennus, aggressiivisuus, käytöshäiriöt (erityisesti lapsilla)	Tuntematon
Silmät	Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)	Tuntematon
Hermosto	Vapina	Yleinen
	Päänsärky	Melko harvinainen
Sydän	Takykardia	Melko harvinainen
	Sinusbradykardia	Melko harvinainen
	Rasitusrintakipu (angina pectoris)	Melko harvinainen
	Sydänlihaksen iskemia	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Kurkun ärsytys, astman paheneminen	Melko harvinainen
	Hengenahdistus	Melko harvinainen
	Suunielun kipu	Melko harvinainen
	Dysfonia	Melko harvinainen
	Yskä	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Melko harvinainen
	Ärtyneisyys	Melko harvinainen
Tutkimukset	QT-ajan piteneminen EKG:ssä	Melko harvinainen
	Virtsan vapaan kortisolin pitoisuuden pieneneminen	Melko harvinainen
	Veren kortisolipitoisuuden pieneneminen	Melko harvinainen
	Veren kaliumpitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen
	Veren glukoosipitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen
	Huono R-aallon progressio EKG:ssä	Melko harvinainen

Formoterolin käytön yhteydessä tyypillisesti havaittavia haittavaikutuksia ovat: vapina, päänsärky, takykardia, sinusbradykardia, rasitusrintakipu, sydänlihaksen iskemia, QT-ajan piteneminen.

Beklometasonidipropionaatin käyttöön tyypillisesti liittyviä haittavaikutuksia ovat: nenänielun tulehdus, suun kandidiaasi, dysfonia, kurkun ärsytys, ärtyneisyys, virtsan vapaan kortisolipitoisuuden pieneneminen, veren kortisolipitoisuuden pieneneminen, veren glukoosipitoisuuden suureneminen.

Muita haittavaikutuksia, joita ei ole havaittu Innovair nexthalerin kliinisessä käytössä, mutta joita havaitaan tyypillisesti inhaloitavan beklometasonidipropionaatin käytön yhteydessä, ovat muut suun sieni-infektiot. Makuhäiriöitä on toisinaan raportoitu inhaloitavan kortikosteroidihoidon yhteydessä.

Kohdassa 4.4 on esitetty toimenpiteitä, joilla voi vähentää suun sieni-infektioiden, suun kandidiaasin ja dysfonian ilmenemistä.

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

Muita haittavaikutuksia, joita ei ole havaittu kliinisessä käytössä, kun Innovair nexthaler 100 mikrog/6 mikrog/annos -valmistetta on käytetty terapeuttisilla annoksilla, mutta joita havaitaan tyypillisesti beeta<sub>2</sub>-agonistien (kuten formoterolin) käytön yhteydessä, ovat sydämentykytys, eteisvärinä, kammioisälyönnit, takyarytmia, mahdollisesti vakava hypokalemia ja verenpaineen nousu tai lasku. Inhaloitavan formoterolin käytön yhteydessä on toisinaan raportoitu unettomuutta, heitehuimausta, levottomuutta ja ahdistuneisuutta. Formoteroli voi myös aiheuttaa lihaskrampeja ja myalgiaa.

Yliherkkyysoireita, kuten ihottumaa, nokkosihottumaa, kutinaa, ihon punoitusta sekä silmien, kasvojen, huulten ja kurkun turvotusta, on ilmoitettu.

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksista bronkospasmia voi ilmetä, jolloin hengityksen vinkuminen, yskä tai hengenahdistus lisääntyy lääkkeen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Innovair nexthalerin suurin suositeltu kerta-annos on 2 inhalaatiota. Astmaatikoille tehdyissä tutkimuksissa on käytetty neljää kumulatiivista Innovair nexthaler -inhalaatiota (beklometasonidipropionaattiannos yhteensä 800 mikrogrammaa, formoteroliannos 24 mikrogrammaa yhtenä annoksena). Kumulatiivinen hoito ei aiheuttanut epänormaaleja kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia peruselintoimintoihin, eikä vakavia tai vaikeita haittavaikutuksia havaittu (ks. myös kohta 4.8).

Astmapotilaille on annettu tutkimuksissa inhalaatiosumutetta 100/6 mikrogramman annoksina enintään kaksitoista kumulatiivista sumutuskertaa (beklometasonidipropionaatin kokonaisannos 1200 mikrogrammaa, formoterolin kokonaisannos 72 mikrogrammaa). Kumulatiivinen hoito ei aiheuttanut poikkeavuuksia peruselintoimintoihin, eikä vakavia tai vaikeita haittavaikutuksia havaittu.

Liialliset formoteroliannokset voivat aiheuttaa beeta<sub>2</sub>-adrenergisille agonisteille tyypillisiä vaikutuksia, kuten pahoinvointia, oksentelua, päänsärkyä, vapinaa, uneliaisuutta, sydämentykytystä, takykardiaa, kammioarytmiaa, QTc-ajan pitenemistä, metabolista asidoosia, hypokalemiaa ja hyperglykemiaa.

Formoteroliyliannostuksen yhteydessä on annettava oireenmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa. Vakavat tapaukset edellyttävät sairaalahoitoa. Kardioselektiivisten beeta-adrenergisten salpaajien käyttöä voidaan myös harkita, mutta vain erityistä varovaisuutta noudattaen, koska beeta-adrenergisten salpaajien 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 määrityksillä. Näiden potilaiden hoitoa jatketaan annoksilla, jotka riittävät pitämään astman riittävästi hoitotasapainossa.

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, adrenergiset lääkkeaineet yhd. valmisteina kortikosteroidien tai muiden lääkkeaineiden kanssa  
**ATC-koodi: R03AK08.**

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Innovair nexthaler sisältää beklometasonidipropionaattia ja formoterolia jauheena. Se tuottaa erittäin hienojakoisen aerosolin, jonka aerodynaamisen läpimitan mediaani (MMAD) on 1,4–1,7 mikrometriä ja johon kaksi komponenttia ovat jakautuneet. Innovair nexthalerin aerosolipartikkelit ovat keskimäärin paljon pienempiä kuin koostumukseltaan vähemmän hienojakoisissa valmisteissa.

Radioaktiivisesti merkityn lääkkeineen jakautumista elimistöön on tutkittu Innovair nexthaler 100 mikrog/6 mikrog/annos -valmisteella aikuisille astmaatikoille tehdyssä tutkimuksessa. Tutkimus osoitti, että suuri osa lääkkeestä (arviolta 42 % nimellisannoksesta) jakautuu keuhkoihin ja että jakautuminen hengitysteihin on tasaista. Lääkkeineen kulkeutumista koskevien ominaisuuksien perusteella on suositeltavaa käyttää pientä annosta sellaista kortikosteroidia, jonka farmakodynaamiset vaikutukset ovat tehostuneet paikallisesti ja jonka on osoitettu olevan näiden vaikutusten osalta samanveroinen vastaavan inhalaatiosumutteen kanssa.

Innovair nexthaler sisältää beklometasonidipropionaattia ja formoterolia. Näiden vaikuttavien aineiden vaikutusmekanismi on erilainen. Muiden inhaloitavien kortikosteroidien ja beeta<sub>2</sub>-agonistien yhdistelmien tavoin astman pahenemisvaiheiden vähenemisessä havaitaan additiivinen vaikutus.

#### ***Beklometasonidipropionaatti***

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

#### ***Formoteroli***

Formoteroli on selektiivinen beeta<sub>2</sub>-adrenerginen agonisti, joka relaksoi keuhkoputkien sileää lihasta potilailla, joilla on korjaantuvaa hengitysteiden ahtautumista aiheuttava sairaus. Keuhkoputkia

laajentava vaikutus alkaa nopeasti, 1–3 minuutin kuluessa inhalaation ottamisesta, ja vaikutus kestää 12 tuntia annoksen ottamisen jälkeen.

### Kliiniset kokemukset

Innovair nexthaler -inhalaatiojauheen pienemmän vahvuuden (100 mikrogrammaa/6 mikrogrammaa) kahden komponentin tehoa verrattiin inhalaatiosumutteeseen (100 mikrogrammaa/6 mikrogrammaa) kolmessa erillisessä keskivaikeaa tai vaikeaa jatkuvaa astmaa sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa. Yleisesti ottaen näiden kahden inhalaattorin odotetaan olevan kliinisessä käytössä teholtaan samanarvoisia, kun annos on 1 tai 2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa.

Yhden tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida inhaloidun kortikosteroidikomponentin tehoa mitattuna bronkodilataatiolla annosta edeltävään FEV<sub>1</sub>-arvoon verrattuna. 696:lla keskivaikeaa tai vaikeaa astmaa sairastavalla potilaalla annosta edeltävä FEV<sub>1</sub> parani kolmen kuukauden hoitojakson jälkeen kliinisesti merkityksellisesti lähtötilanteeseen verrattuna, kun annostus oli molempien lääkemuotojen osalta joko 1 inhalaatio kahdesti vuorokaudessa tai 2 inhalaatiota kaksi kertaa vuorokaudessa. Keskimäärin FEV<sub>1</sub> parani vähintään 250 ml. Annosta edeltävän FEV<sub>1</sub>-arvon osalta Innovair nexthaler -inhalaatiojauheen ja inhalaatiosumutteen välillä ei ollut kliinisesti merkityksellistä eroa kummallakaan annostuksella. Aamu-PEF-arvon osalta havaittiin merkitsevä riippuvuus annoksen suuruudesta. Annosvasteen tilastollista merkitsevyyttä ei saavutettu annosta edeltävän FEV<sub>1</sub>-arvon suhteen. Oireiston hallintaa mittaavat arvot, kuten aamuin ja illoin arvioitavat oireipisteet ja oireettomien päivien prosentuaalinen osuus, paranivat hoitojakson aikana merkitsevästi lähtötilanteeseen verrattuna molempien lääkemuotojen osalta, erityisesti kahdella suurella annoksella.

Toisen tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida Innovair nexthalerin pitkävaikutteisen beeta<sub>2</sub>-agonistikomponentin tehoa. Bronkodilataatio mitattiin hoidon alussa ja enintään 12 tunnin kuluttua kerta-annoksesta keuhkojen toimintakokeilla, joissa arvioitiin FEV<sub>1</sub>-arvoa (FEV<sub>1:n</sub> AUC-arvo yli 80 % formoterolin vaikutusajasta). Lumeeseen verrattuna sekä yksi Innovair nexthaler -inhalaatio että neljä inhalaatiota molempia vaikuttavia aineita paransivat merkitsevästi FEV<sub>1:n</sub> AUC<sub>0-12</sub>-arvoa. Kumpikin Innovair nexthaler -inhalaatiojauheannos oli vertailukelpoinen (non-inferior) vastaavan inhalaatiosumuteannoksen kanssa. Tilastollisesti merkitsevä riippuvuus annoksen ja vasteen suuruuden välillä havaittiin molemmilla lääkemuodoilla pienen ja suuren annoksen välillä.

Kolmannessa tutkimuksessa 755 hoitotasapainossa olevaa astmapotilasta sai 4 viikkoa kestävänsä sisänaajovaiheen ajan inhalaatiosumutetta, joka sisälsi beklometasonidipropionaattia ja formoterolia kiinteänä yhdistelmänä, yhden inhalaation kahdesti vuorokaudessa. Tämän jälkeen potilaat satunnaistettiin saamaan 8 viikon ajan joko sisänaajovaiheessa käytettyä valmistetta, Innovair nexthaler -inhalaatiojauhetta tai inhalaatiojauhetta, joka sisälsi beklometasonidipropionaattia 100 mikrogrammaa/annos; kaikkia otettiin yksi inhalaatio kaksi kertaa vuorokaudessa. Ensisijainen muuttuja oli aamulla mitatun uloshengityksen huippuvirtauksen (PEF-arvon) keskiarvon muutos hoitojakson jälkeen lähtötilanteeseen verrattuna. Kahdeksan viikkoa kestäneen hoidon jälkeen kahden yhdistelmävalmisteen välillä ei ollut eroa ensisijaisen päätetapahtuman osalta. Molemmat olivat merkitsevästi parempia kuin beklometasonidipropionaatti ainoana hoitona. Kahden yhdistelmäinhalaattorin välillä ei havaittu eroja oireita koskevissa mittauksissa, kuten astman hallintaa koskevan kyselylomakkeen pistemäärässä ja niiden päivien lukumäärässä, jolloin kohtauslääkettä ei tarvittu.

Avoimen lumevalmisteella tehdyn tutkimuksen tavoitteena oli varmistaa, että potilaan ikä, tauti ja sairauden vaikeusaste eivät vaikuta potilaan nexthaler-inhalaattorin läpi tuottaman sisäänhengityksen virtauksen voimakkuuteen ja että näin ollen kaikki potilaan kykenevät aktivoimaan laitteen ja saamaan siitä lääkeannoksen. Ensisijainen päätetapahtuma oli kaikissa ikä- ja tautiryhmissä niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka pystyivät aktivoimaan inhalaattorin. Tutkimukseen osallistui kahdeksankymmentäyhdeksän iältään 5–84-vuotiaasta potilasta, joihin kuului keskivaikeaa (FEV<sub>1</sub> > 60 % odotetusta) ja vaikeaa (FEV<sub>1</sub> ≤ 60 % odotetusta) astmaa sairastavia potilaita sekä keskivaikeaa (FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % odotetusta) tai vaikeaa (FEV<sub>1</sub> < 50 % odotetusta) keuhkohtaumaa sairastavaa potilasta. Kaikki potilaat kykenivät tuottamaan riittävän nexthalerin käyttöön riittävän sisäänhengityksen virtauksen iästä, sairaudesta ja sairauden vaikeusasteesta riippumatta.

Satunnaistetussa lumekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa 5 hoitajakson vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 60 aikuispotilasta, joiden astma oli osittain tai ei lainkaan hoitotasapainossa, sai kaksi erilaista kerta-annosta (1 tai 4 inhalaatiota) sekä Innovair nexthaler 100 mikrog/6 mikrog/annos -valmistetta että Innovair nexthaler 200 mikrog/6 mikrog/annos -valmistetta ja lisäksi lumetta. Tutkimuksessa selvitettiin bronkodilataatiovaikutusta ( $FEV_{1-}$ -arvon ajan suhteen normalisoitu  $AUC_{0-12h}$ ). Innovair nexthaler 200 mikrog/6 mikrog/annos- ja Innovair nexthaler 100 mikrog/6 mikrog/annos -valmisteiden mukautettu keskimääräinen ero (95 %:n luottamusväli) oli pienemmällä formoteroliannoksella (1 inhalaatio – 6 mikrogrammaa) 0,029 l (-0,018; 0,076) ja suuremmalla formoteroliannoksella (4 inhalaatiota – 24 mikrogrammaa) 0,027 l (-0,020; 0,073)l. Tulokset osoittivat, että hoitojen välisen eron mukautetun keskiarvon kaksitahoisen 95 %:n luottamusvälin alarajat olivat selvästi ennalta määritetyn vertailukelpoisuusrajan (-0,12 l) yläpuolella, mikä osoitti Innovair nexthaler 200 mikrog/6 mikrog/annos -valmisteen kummankin formoteroliannoksen (6 ja 24 mikrogrammaa) ennalta määritetyn vertailukelpoisuuden (0,12 l) pienempään vahvuuteen verrattuna  $FEV_{1-}$ -arvon ajan suhteen normalisoidun  $AUC_{0-12h}$ -arvo osalta.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### *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 ja niellyn annoksen jälkeen imeytymisestä ruoansulatuselimistöstä. Niellyn beklometasonidipropionaatin hyötyosuus on kuitenkin merkityksettömän pieni. Presysteemisen beklometasoni-17-monopropionaatiksi muuntumisen seurauksena osa annoksesta imeytyy aktiivisena metaboliittina.

Systeeminen altistus suurenee inhaloidun annoksen suurenemisen myötä lähes lineaarisesti.

Annossumuttimesta otetun inhalaation jälkeinen 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.

Beklometasonidipropionaatin metabolian tuloksena syntyy pääasiassa (82 %) aktiivista metaboliittia, beklometasoni-17-monopropionaattia.

Sitoutuminen plasman proteiineihin on kohtalaisen voimakasta (87 %).

#### Eliminaatio

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

#### Erityispotilasryhmät

Beklometasonidipropionaatin farmakokinetiikkaa **munuaisten tai maksan vajaatoimintaa** sairastavissa potilaissa 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.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kliinisfarmakologisessa tutkimuksessa arvioitiin kahtena eri vahvuutena (Innovair nexthaler 100 mikrog/6 mikrog/annos ja Innovair nexthaler 200 mikrog/6 mikrog/annos) keuhkoihin annetun inhalaatiojauheen kahden komponentin hyötyosuutta ja systeemistä kokonaisaltistusta. Näitä muuttujia arvioitiin kummankin annosvahvuuden kerta-annoksen (4 inhalaatiota) jälkeen sekä aktiivihiilen kanssa että ilman aktiivihiiltä. Tutkimus oli avoin, kerta-annoksilla toteutettu 6 hoitajakson vaihtovuoroinen tutkimus. Tutkimukseen otettiin yhteensä 30 astmaa sairastavaa aikuispotilasta, joiden FEV<sub>1</sub> oli  $\geq 70$  % ennakoidusta arvosta. Tutkittavat saivat päivittäin pienen annoksen inhaloitavaa kortikosteroidia (esim. budesonidia tai vastaavaa  $\leq 400$  mikrog/vrk) tai pienen annoksen inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen beeta<sub>2</sub>-agonistin yhdistelmävalmistetta. Keuhkojen kautta imeytyvän B17MP:n (beklometasonidipropionaatin aktiivinen metaboliitti) hyötyosuus ja systeeminen kokonaisaltistus B17MP:lle olivat suhteessa annokseen vahvuudella 200 mikrog/6 mikrog/annos ja hyväksytyllä vahvuudella 100 mikrog/6 mikrog/annos molemmissa tutkituissa olosuhteissa (aktiivihiilen kanssa ja ilman aktiivihiiltä). Tutkimus ei täysin osoittanut formoterolin biologista samanarvoisuutta keuhkojen kautta imeytyvän lääkeaineen hyötyosuutena ja systeemisenä kokonaisaltistuksena mitattuna, sillä C<sub>max</sub>:n ja AUC<sub>t</sub>:n alemman 90 %:n luottamusvälin arvot olivat biologisen samanarvoisuuden alarajan (80 %) alapuolella, kun kahta vahvuutta verrattiin keskenään. Pienentyneeseen systeemiseen altistukseen (joka vastaa C<sub>max</sub>- ja AUC<sub>t</sub>-arvojen 20–14 %:n laskua) ei liity turvallisuutta koskevia huolenaiheita, koska systeemisissä vaikutuksissa (mukaan lukien glukoosi- kalium- ja sydän- ja verisuonimuuttajat) ei havaittu eroja. Tämä osoittaa, että Innovair nexthaler 200 mikrog/6 mikrog/annos -valmiste on vähintään yhtä turvallinen kuin Innovair nexthaler 100 mikrog/6 mikrog/annos -valmiste. Keuhkoihin jakautuneen lääkeaineen C<sub>max</sub>-arvojen välinen ero oli 20 % ja AUC<sub>t</sub>-arvojen ero 22 %. Kahden annosvahvuuden (100/6 mikrogrammaa ja 200/6 mikrogrammaa) bronkodilataatiolla mitatun tehon vastaavuus on osoitettu spesifisessä farmakodynaamisessa tutkimuksessa (ks. kohta 5.1).

### **Formoteroli**

#### Imeytyminen ja jakautuminen

Inhalaationa otettu formoteroli imeytyy sekä keuhkoista että ruoansulatuselimistöstä. Inhalaationa otetun annoksen jälkeen niellyn lääkkeen osuus on 60–90 %, kun käytetään annosinhalaattoria. 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 % albumiiniin. Terapeuttisia annoksia käytettäessä sitoutumiskohdat eivät saturoidu. Suun kautta annettuna eliminaation puoliintumisaikasi on määritetty 2–3 tuntia. Formoterolin imeytyminen on lineaarista, kun inhaloitu 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 puoliintumisaikasi 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

näyttää 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 erittyy virtsaan (pääasiassa metaboliitteina) ja loput ulosteisiin. Formoterolin munuaispuhdistuma on 150 ml/min.

#### Erityispopulasryhmät

Maksan/munuaisten vajaatoiminta: formoterolin farmakokinetiikkaa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistössä ei ole tutkittu. Altistuksen voidaan kuitenkin odottaa suurenevan, jos potilaalla on vaikea maksakirroosi, koska formoteroli eliminoituu pääasiassa maksametabolian kautta.

#### ***Kliiniset kokemukset***

Beklometasonidipropionaatin ja formoterolin yhdistelmän aiheuttamaa systeemistä altistusta on verrattu näiden komponentteihin erikseen käytettynä aiheuttamaan altistukseen.

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Innovair nexthalerin vaikuttavilla aineilla erikseen tehtyjen farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Yhdistelmän toksisuusprofiili on vaikuttavien aineiden erillisten profiilien mukainen, eikä siihen liity lisääntyneitä toksisuutta tai odottamattomia löydöksiä.

Rotilla tehdyt lisääntymistoksisuutta koskevat tutkimukset viittasivat valmisteen annosriippuvaisiin vaikutuksiin. Suuriin beklometasonidipropionaattiannoksiin liittyi naaraan hedelmällisyyden heikkenemistä, alkion kiinnittymisen vähenemistä 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 beeta<sub>2</sub>-sympatomimeettien tokolyyttisiin vaikutuksiin. Tällaisia vaikutuksia havaittiin, kun emon plasman formoterolipitoisuus oli pienempi kuin Innovair nexthaler -hoitoa saavien odotetut pitoisuudet.

Beklometasonidipropionaatin ja formoterolin yhdistelmällä tehdyt geenitoksisuutta koskevat tutkimukset eivät viitanneet siihen, että valmisteella olisi mutageenisia vaikutuksia. Tällä yhdistelmällä ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Vaikuttavilla aineilla erikseen tehdyt eläinkokeet eivät viittaa karsinogeenisuuden riskiin ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti (voi sisältää pieniä määriä maitoproteiinia)  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

Lääkevalmiste on käytettävä kuuden kuukauden kuluessa pussin avaamisesta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Ota inhalaattori foliopussista vasta juuri ennen ensimmäistä käyttökertaa.

Ennen pussin avaamista:

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Pussin avaamisen jälkeen:

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Yhdessä kotelossa on 1, 2 tai 3 nexthaler-inhalaattoria, joista kustakin saa 120 inhalaatiota. Kukin inhalaattori on pakattu kuumasaumattuun PET/Al/PE- tai PA/Al/PE-suojapussiin (folio).

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Innovair nexthaler on moniannosinhalaattori. Se koostuu kotelosta, jonka alaosassa on ikkuna, josta näkee jäljellä olevien inhalaatioiden määrän, ja siihen kiinteästi liitetystä suojuksesta. Annoslaskurin toiminta perustuu suojuksen avaamiseen ja sulkemiseen. Kun suojus avataan, näkyviin tulee suukappale, jonka läpi jauhe inhaloidaan. Kotelon alaosa ja suukappale on valmistettu akryylinitriilibutadieenistyreeniä. Suojuksen polypropeenillä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

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 NUMEROT**

32423

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.03.2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.01.2022



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Innovair nexthaler 200 mikrogram/6 mikrogram/inhalation, inhalationspulver

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En uppmätt dos av 10 mg inhalationspulver innehåller:  
200 mikrogram beklometasondipropionat (vattenfritt) och 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.  
Detta motsvarar en avgiven dos (den dos som lämnar munstycket) om 158,8 mikrogram beklometasondipropionat och 4,9 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Hjälpämne med känd effekt:  
varje inhalation innehåller 9,8 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver.

Multidosinhalatorn innehåller ett vitt eller nästan vitt pulver.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Innovair nexthaler är indicerad för regelbunden behandling av astma, när kombinationsbehandling (inhalerad kortikosteroid och långverkande beta<sub>2</sub>-agonist) är lämplig för:

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalerad kortikosteroid och vid behovsmedicinering med inhalerad snabbverkande beta<sub>2</sub>-agonist
- patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalerad kortikosteroid och långverkande beta<sub>2</sub>-agonist.

Innovair nexthaler är indicerad för vuxna.

Observera: det finns inga relevanta kliniska data om användningen av Innovair nexthaler för behandling av akuta astmaattacker.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Innovair nexthaler är inte avsedd som initial astmabehandling. Doseringen av Innovair nexthaler är individuell och ska anpassas efter sjukdomens svårighetsgrad. Detta ska beaktas både vid insättande av kombinationspreparat och när dosen justeras. Om enskilda patienter skulle behöva en doskombination utöver vad som finns tillgängligt i kombinationsinhalatorn, ska lämplig dos av beta<sub>2</sub>-agonist och/eller kortikosteroid i separata inhalatorer förskrivas.

Till följd av en extrafin fördelning av partikelstorleken krävs en dosjustering när patienter byter till Innovair nexthaler inhalationspulver från en formulering med en inte lika extrafin fördelning av partikelstorlek. Då ska det beaktas att den rekommenderade totala dagliga dosen av beklometasondipropionat för Innovair nexthaler är lägre än för beklometasondipropionat i kombination med andra läkemedel, inte lika extrafina läkemedel och ska anpassas efter den specifika patientens behov.

*Rekommenderad dosering för vuxna 18 år och äldre:*

Två inhalationer två gånger dagligen.

Den maximala dygnsdosen är 4 inhalationer.

Patienten ska regelbundet kontrolleras av läkare så att doseringen av Innovair nexthaler förblir optimal och endast ändras enligt läkares förskrift. Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll uppnås. När symptomkontroll bibehålls med den lägsta rekommenderade doseringen kan nästa steg vara ett försök med enbart inhalerad kortikosteroid. En lägre styrka av beklometasondipropionat i nexthaler-inhalator finns tillgänglig för nedtrappningsbehandling (Innovair nexthaler 100 mikrogram/6 mikrogram/dos).

Patienten ska instrueras att använda Innovair nexthaler dagligen, även vid symptomfrihet.

#### *Särskilda populationer*

Det finns inget behov att justera dosen hos äldre.

Det finns inga tillgängliga data för användning av Innovair nexthaler hos patienter med lever- eller njurfunktionsnedsättningar (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrisk population*

**Innovair nexthaler 200 mikrogram/6 mikrogram/dos ska inte användas hos barn eller ungdomar under 18 års ålder.**

#### Administreringssätt

Innovair nexthaler är avsedd för inhalation.

Nexthaler är en inandningsdriven inhalator. Patienter med måttlig till svår astma har visats kunna producera tillräckligt med inspiratoriskt flöde för att aktivera dosfrisättning från nexthaler (se avsnitt 5.1). Dosfrisättningen från Innovair nexthaler är oberoende av inspiratoriskt flöde genom inhalatorn inom det flödesspann som är aktuellt för patientpopulationen.

Korrekt användning av nexthaler-inhalatorn är nödvändig för en framgångsrik behandling. Patienten ska uppmanas att läsa bipacksedeln noggrant och följa bruksanvisningen i denna. För instruktioner för användning, se nedan.

Antalet doser som visas i dosräknarens fönster minskar inte vid stängning av locket om patienten inte har inhalerat genom inhalatorn.

Patienten ska instrueras att endast öppna inhalatorns lock vid behov. Om patienten har öppnat inhalatorn, men inte inhalerat och locket stängs, så flyttas dosen tillbaka till pulverreservoaren inuti inhalatorn och den påföljande dosen kan inhaleras säkert.

Patienten ska skölja munnen, gurgla med vatten eller borsta tänderna efter inhalation (se avsnitt 4.4).

## **BRUKSANVISNING FÖR INNOVAIR NEXTHALER-INHALATOR**

### **H. Förpackningens innehåll**

För information om förpackningens innehåll se avsnitt 6.5.

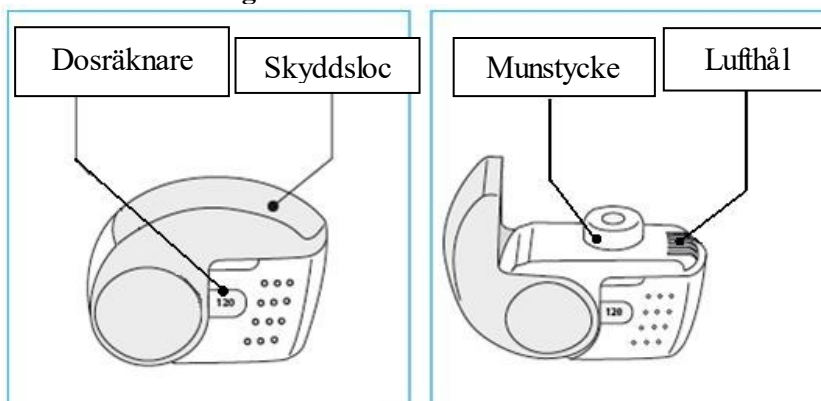
**Om innehållet i förpackningen inte stämmer med beskrivningen i avsnitt 6.5, lämna tillbaka inhalatorn och byt ut den mot en ny.**

### **I. Allmänna varningar och försiktighetsåtgärder**

- **Ta inte** ut inhalatorn ur påsen förrän du är redo att börja använda den.
- Använd inhalatorn enligt instruktionerna i denna bruksanvisning.
- Håll skyddslocket stängt tills du behöver ta en dos.

- Förvara inhalatorn på ett rent och torrt ställe när den inte används.
- Försök **aldrig** ta isär nexthaler-inhalatorn.

#### J. Nexthaler-inhalatorns viktigaste delar



Att ta en dos från nexthaler-inhalatorn kräver endast tre enkla steg: öppna, inhalera och stäng.

#### K. Innan du börjar använda en ny nexthaler-inhalator

##### 4. Öppna påsen och ta ur inhalatorn.

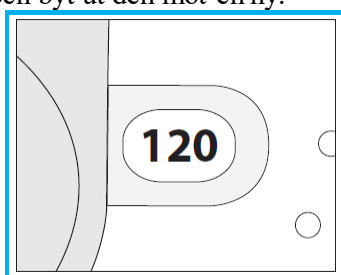
- **Använd inte** inhalatorn om förseglingen har brutits eller om påsen är sönder. Lämna tillbaka inhalatorn och byt ut den mot en ny.
- Notera datumet du öppnade påsen på ytterkartongen.

##### 5. Inspektera inhalatorn.

- Om inhalatorn visar tecken på skada eller är trasig, lämna tillbaka den och byt ut den mot en ny.

##### 6. Kontrollera dosräknaren. Om inhalatorn är oanvänd ska dosräknaren visa 120.

- Om siffran är mindre än 120 på en helt ny inhalator ska du **inte använda** inhalatorn – lämna tillbaka den och byt ut den mot en ny.

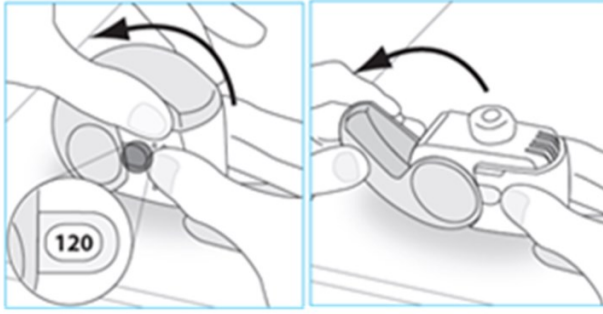


#### L. Så här använder du nexthaler-inhalatorn

- Kontakta läkare eller apotekspersonal om du är osäker på att du får dosen rätt.
- Om du är osäker på om dosräknaren räknat ner efter inhalationen, vänta till nästa doseringstillfälle och ta då dosen som vanligt. Ta inte extradoser.

##### L.1. Öppna

1. Ta ett stadigt grepp om inhalatorn och håll den upprätt.
2. Kontrollera antalet återstående doser: om siffran är mellan 1 och 120 så finns det doser kvar.
  - Om dosräknaren visar 0 så finns det inga doser kvar. Kassera inhalatorn och skaffa en ny.
3. Öppna skyddslocket helt.



**4. Andas ut så länge som det känns bra före inhalationen.**

- Andas **inte** ut genom inhalatorn.

**L.2. Inhalera**

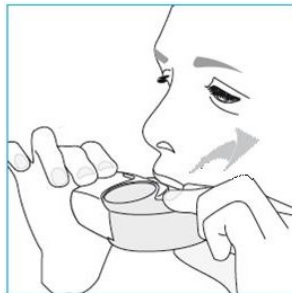
**Stå eller sitt upprätt då du inhalar om detta är möjligt.**

**6. Håll upp inhalatorn och för den till munnen, slut läpparna om munstycket.**

- Täck **inte** för lufthålet när du håller i inhalatorn.
- Andas **inte** in genom lufthålet.

**7. Andas in kraftigt och djupt genom munnen.**

- Du kan känna en smak i munnen när du inhalar.
- Du kan höra eller känna ett klick när du tar din dos.
- Andas **inte** in genom näsan.
- Avlägsna **inte** inhalatorn från munnen under inhalationen.



**8. Ta ut inhalatorn ur munnen.**

**9. Håll andan i 5–10 sekunder eller så länge som det känns bra.**

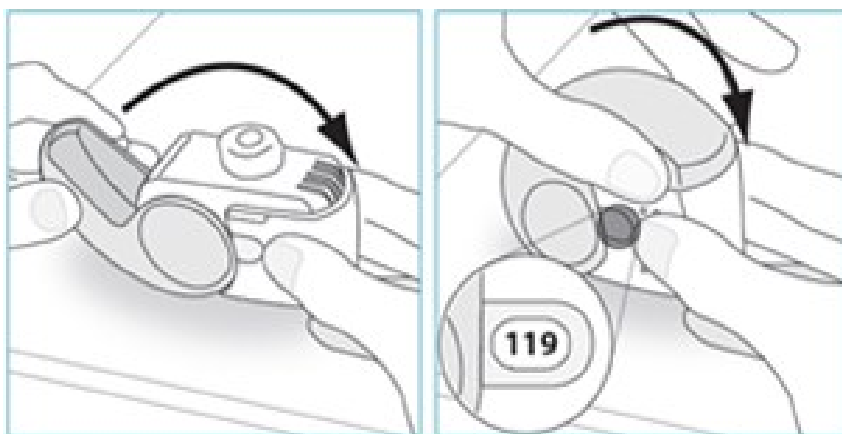
**10. Andas ut långsamt.**

- Andas **inte** ut genom inhalatorn.

**L.3. Stäng**

**4. Håll inhalatorn upprätt och stäng skyddslocket helt.**

**5. Kontrollera att dosräknaren har räknat ner med en.**



## 6. Om du behöver ta en till dos, upprepa steg E.1–E.3.

### M. Rengöring

- Inhalatorn behöver vanligtvis inte rengöras.
- Vid behov kan inhalatorn torkas med en torr trasa eller pappershandduk efter användning.
  - Använd **inte** vatten eller annan vätska för rengöring. Håll inhalatorn torr.

### N. Förvaring och kassering

För information om förvaring och kassering se avsnitt 6.4 och 6.6.

## 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## 4.4 Varningar och försiktighet

Det rekommenderas att behandling trappas ned när behandlingen avbryts, behandlingen får inte avslutas abrupt.

Behandlingsstrategin av astma följer vanligen ett stegvist program och patientens svar ska övervakas kliniskt och genom lungfunktionstester.

Om patienten upplever att behandlingen inte ger tillräcklig effekt ska patienten kontakta sjukvården. Ökad vid behovsanvändning av bronkdilaterare indikerar en försämring av den underliggande sjukdomen och en utvärdering av astmabehandlingen är befogad. Plötsligt och progressivt försämrade kontroll av astma är potentiellt livshotande och patienten ska därför söka akut medicinsk bedömning. Ökad dosering av kortikosteroider bör övervägas, antingen som inhalation eller oralt, eller behandling med antibiotika vid misstanke om infektion.

Behandling med Innovair nexthaler ska inte påbörjas under en exacerbation eller vid en markant eller akut försämring av astman. Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med Innovair nexthaler. Patienter ska uppmanas att fortsätta behandlingen men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med Innovair nexthaler.

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsande andning, hosta och andnöd omedelbart efter dosering. Detta ska omedelbart behandlas med en snabbverkande bronkdilaterare för inhalation. Innovair nexthaler ska sättas ut omedelbart, patienten bedömas och alternativ terapi ges om det är nödvändigt.

Innovair nexthaler är inte avsedd för initial astmabehandling.

Patienten ska instrueras att alltid ha sin snabbverkande bronkdilaterare tillgänglig för behandling av akuta astmaanfall.

Patienten ska påminnas om att dagligen ta Innovair nexthaler enligt ordination även vid symtomfrihet. När symtomen är under kontroll kan man överväga en gradvis nedtrappning av dosen Innovair nexthaler. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen av Innovair nexthaler ska användas (se avsnitt 4.2).

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med kortikosteroider, särskilt vid höga doser vid längre behandlingsperioder. Det är dock betydligt mindre sannolikt att dessa effekter uppträder jämfört med oral behandling med kortikosteroider. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt, glaukom och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar som omfattar psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn). Det är därför viktigt att dosen av inhalede kortikosteroider trappas ned till lägsta möjliga dos som ger kontroll av astman.

Långtidsbehandling med höga doser inhalede kortikosteroider kan resultera i binjuresuppression och akut binjurekris hos patienten. Barn och ungdomar under 16 år som använder högre doser än rekommenderat av inhalede beklometasondipropionat löper särskild hög risk. Situationer som möjligen kan utlösa akut binjurekris inkluderar trauma, kirurgi, infektion eller hastig minskning av dosen. Symtomen är oftast vaga och kan innefatta anorexi, buksmärta, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, hypotoni, minskad medvetandegrad, hypoglykemi och kramper. Tillägg av systemisk kortikosteroid ska övervägas vid perioder av stress eller vid elektiva kirurgiska ingrepp.

Hos patienter som överförs från orala till inhalede kortikosteroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjureserv under avsevärd tid. Patienter som tidigare krävt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer eller fått långvarig behandling med höga doser av inhalede kortikosteroider kan också vara i riskzonen. Denna risk för kvardröjande nedsättning ska alltid uppmärksammas vid akuta och elektiva situationer som kan framkalla stress och lämplig kortikosteroidbehandling ska övervägas. Omfattningen av binjurfunktionens nedsättning kan kräva rådgivning med specialist före elektiva ingrepp.

Innovair nexthaler ska administreras med försiktighet till patienter med aktiv eller inaktiv lungtuberkulos, svamp- eller virusinfektion i luftvägarna.

Innovair nexthaler ska användas med försiktighet (vilket kan innebära övervakning) hos patienter med hjärtarytmier, särskilt AV-block III och takyarytmier, idiopatisk subvalvulär aortastenosis, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, ischemisk hjärtsjukdom, allvarlig hjärtinsufficiens, allvarlig arteriell hypertoni och aneurysm.

Försiktighet ska även iaktas vid behandling av patienter med känt eller misstänkt förlängt QTc-intervall, antingen medfött eller läkemedelsinducerat ( $QTc > 0,44$  sekunder). Formoterol kan orsaka förlängning av QTc-intervallet.

Försiktighet krävs även när Innovair nexthaler används av patienter med tyreotoxikos, diabetes mellitus, feokromocytom och obehandlad hypokalemi.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid  $\beta_2$ -agonistterapi. Särskild försiktighet rekommenderas vid svår astma eftersom denna effekt kan förstärkas vid hypoxi. Hypokalemi kan också förstärkas av samtidig behandling med andra läkemedel som kan inducera hypokalemi t.ex. xantinderivat, steroider och diuretika (se avsnitt 4.5). Försiktighet rekommenderas också vid instabil astma när ett flertal doser av snabbverkande bronkdilaterare eventuellt används. Rekommendationen är att övervaka serumkaliumnivån vid dessa omständigheter.

Inhalation av formoterol kan orsaka en ökning av blodglukosnivåerna. Av denna anledning ska blodglukos noggrant övervakas hos patienter med diabetes.

Om anestesi med halogenerade anestetika planeras ska det säkerställas att Innovair nexthaler inte administreras minst 12 timmar innan anestesi påbörjas på grund av risken för hjärtarytmier.

Patienten ska ges rådet att skölja munnen, gurgla med vatten eller borsta tänderna efter inhalering av den förskrivna dosen för att minimera risken för dysfoni och candidainfektion i munhåla och svalg.

Detta läkemedel innehåller laktos. Laktos innehåller en liten andel mjölkprotein, vilket kan orsaka allergiska reaktioner. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och lokal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar ska patienten remitteras till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och lokala kortikosteroider.

### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

#### *Farmakokinetiska interaktioner*

Beklometasondipropionat genomgår metabolism via esterasesenzym.

Beklometason är mindre beroende av CYP3A-metabolism än vissa andra kortikosteroider och interaktioner är i allmänhet osannolika. Risken för systemiska effekter vid samtidig användning av starka CYP3A-hämmare (t.ex. ritonavir, kobicistat) kan dock inte uteslutas, och därför rekommenderas försiktighet och lämplig övervakning vid samtidig användning med sådana läkemedel.

#### *Farmakodynamiska interaktioner*

Betablockerare kan försvaga eller helt hämma effekten av formoterol. Innovair nexthaler får därför inte ges tillsammans med betablockerare (inklusive ögondroppar) om det inte finns tvingande skäl för att göra så.

Användning av andra beta-adrenerga läkemedel kan potentiellt ha additiva effekter och därför krävs försiktighet när teofyllin eller andra beta-adrenerga medel förskrivs samtidigt som formoterol. Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, fentiaziner, vissa antihistaminer (t.ex. terfenadin), monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) och tricykliska antidepressiva kan förlänga QTc-intervallet och öka risken för ventrikulära arytmier.

Dessutom kan levodopa, levotyroxin, oxytocin och alkohol orsaka nedsatt hjärttolerans för beta<sub>2</sub>-sympatomimetika.

Samtidig behandling med MAO-hämmare inklusive substanser med liknande effekter, såsom furazolidon och prokarbazin, kan leda till hypertensiva reaktioner.

Det finns en ökad risk för arytmier hos patienter som ges samtidig anestesi med halogenerade kolväten.

Samtidig behandling med xantinderivat, steroider eller diuretika kan förstärka en möjlig risk för hypokalemisk effekt av beta<sub>2</sub>-agonister (se avsnitt 4.4). Hypokalemi kan öka benägenheten för hjärtarytmier hos patienter som behandlas med digitalisglykosider.

### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

#### *Graviditet*

Det finns inga kliniskt relevanta data från behandling med Innovair nexthaler hos gravida kvinnor. Djurstudier med beklometasondipropionat och formoterol i kombination har visat foster- och reproduktionstoxikologiska effekter efter hög systemisk exponering (se avsnitt 5.3). Höga doser kortikosteroider som administreras till dräktiga djur är kända för att orsaka abnormaliteter i fosterutvecklingen inklusive gomspalt och intrauterin tillväxthämning. På grund av de tokolytiska effekterna av beta<sub>2</sub>-sympatomimetika ska särskild försiktighet utövas inför förlossning. Formoterol

rekommenderas inte för användning under graviditet, särskilt inte i slutet av graviditeten eller under förlossningsarbetet såvida det inte finns något annat (säkrare) etablerat alternativ. Innovair nexthaler ska endast användas under graviditet om den förväntade nyttan överväger tänkbara risker.

### **Amning**

Det finns inga kliniskt relevanta data från behandling med Innovair nexthaler hos ammande kvinnor. Även om djurdata saknas är det rimligt att förmoda att beklometasondipropionat, liksom andra kortikosteroider, utsöndras i bröstmjölk.

Det är okänt om formoterol utsöndras i bröstmjölk hos människa, men det har påvisats i mjölk hos diande djur.

Innovair nexthaler ska endast användas under amning om den förväntade nyttan överväger de potentiella riskerna. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Innovair nexthaler efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

### **Fertilitet**

Det finns inga data från människa. I djurstudier på råttor associeras höga doser av beklometasondipropionat i kombinationen med en försämrad fertilitet hos honor och embryotoxicitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Innovair nexthaler har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

Den vanligaste biverkningen är tremor. I en studie på 12 veckor med Innovair nexthaler 100 mikrogram/6 mikrogram/dos observerades tremor endast vid den högsta doseringen (400/24 mikrogram dagligen) och förekom mest frekvent vid behandlingsstart och med mild intensitet. Ingen patient avslutade studien på grund av tremor.

### Erfarenheten från kliniska studier hos astmapatienter

Säkerheten av Innovair nexthaler 100 mikrogram/6 mikrogram/dos bedömdes utifrån aktivt kontrollerade och placebokontrollerade kliniska studier med 719 patienter över 12 års ålder med astma av varierande allvarlighetsgrad och som exponerades för läkemedlet. Incidensen av biverkningarna härrör från astmapatienter över 12 års ålder och baseras på säkerhetsdata i två pivotala kliniska studier där Innovair nexthaler 100 mikrogram/6 mikrogram/dos administrerades med dosrekommendationen i enlighet med denna produktresumé under en period på 8–12 veckor. Inga psykiska störningar observerades under de kliniska prövningarna med Innovair nexthaler men är inkluderade i tabellen nedan som en potentiell klasseffekt av inhalede kortikosteroider.

Biverkningar relaterade till beklometasondipropionat och formoterol administrerade som en fast kombination (Innovair nexthaler) redovisas nedan enligt organklass. Frekvenserna definieras enligt: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $\leq 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Organklass</b>	<b>Biverkning</b>	<b>Frekvens</b>
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit	Mindre vanliga
	Oral candidainfektion	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	Hypertriglyceridemi	Mindre vanliga
Psykiska störningar	Psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression, aggression, beteendestörningar (särskilt hos	Ingen känd frekvens



	barn)	
Ögon	Dimsyn (se även avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Tremor	Vanliga
	Huvudvärk	Mindre vanliga
Hjärtat	Takykardi	Mindre vanliga
	Sinusbradykardi	Mindre vanliga
	Angina pectoris	Mindre vanliga
	Myokardisk ischemi	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Halsirritation, astmaexacerbationer	Mindre vanliga
	Dyspné	Mindre vanliga
	Orofaryngeal smärta	Mindre vanliga
	Dysfoni	Mindre vanliga
	Hosta	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Fatigue	Mindre vanliga
	Lättretlighet	Mindre vanliga
Undersökningar	Förlängt QT-intervall i EKG	Mindre vanliga
	Minskning av fritt kortisol i urin	Mindre vanliga
	Minskning av kortisol i blodet	Mindre vanliga
	Ökade kaliumnivåer i blodet	Mindre vanliga
	Ökad blodglukosnivå	Mindre vanliga
	EKG; svag R-vågsprogression	Mindre vanliga

Av de observerade biverkningarna, associeras formoterol typiskt med: tremor, huvudvärk, takykardi, sinusbradykardi, angina pectoris, myokardisk ischemi och förlängt QT-intervall.

Av de observerade biverkningarna, associeras beklometasondipropionat typiskt med: nasofaryngit, oral candida, dysfoni, halsirritation, lättretlighet, minskning av fritt kortisol i urin, minskning av kortisol i blodet, ökad blodglukosnivå.

Ytterligare biverkningar som inte observerats kliniskt för Innovair nexthaler men som vanligen associeras med inhalerad administrering av beklometasondipropionat är andra orala svampinfektioner. Smakstörningar har ibland rapporterats vid behandling med inhalerade kortikosteroider.

Se avsnitt 4.4 för försiktighetsmått för att minska uppkomsten av svampinfektion, oral candida och dysfoni.

Systemiska effekter av inhalerade kortikosteroider (t.ex. beklometasondipropionat) kan framför allt uppkomma vid höga doser förskrivna under längre perioder; dessa kan omfatta Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, minskad bentäthet, tillväxthämning hos barn och ungdomar, katarakt och glaukom (se även avsnitt 4.4).

Ytterligare biverkningar som inte observerats kliniskt för Innovair nexthaler 100 mikrogram/6 mikrogram/dos i terapeutiska doser, men som vanligen associeras med administrering av beta<sub>2</sub>-agonister, såsom formoterol, är palpitationer, förmaksflimmer, ventrikulär extrasystoli, takyarytmi, potentiellt allvarlig hypokalemi och ökning/minskning av blodtrycket. Insomni, yrsel, rastlöshet och oro har ibland rapporterats vid inhalationsbehandling med formoterol. Formoterol kan också inducera muskeltkramp och myalgi.

Överkänslighetsreaktioner inklusive utslag, urtikaria, pruritus, erytem och ödem i ögon, ansikte, läppar och hals (angioödem) har även rapporterats.

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsande andning, hosta och andnöd omedelbart efter dosering (se även avsnitt 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Den högsta rekommenderade dosen av Innovair nexthaler vid en enda administrering är 2 inhalationer. Fyra kumulativa inhalationer av Innovair nexthaler (totalt 800 mikrogram beklometasondipropionat, 24 mikrogram formoterol givet som en singeldos) har studerats hos astmapatienter. Den kumulativa behandlingen orsakade inte onormal, kliniskt relevant effekt på vitala tecken och ej heller svåra eller allvarliga biverkningar observerades (se även avsnitt 4.8).

För formuleringen med Innovair inhalationsspray har inhaledoser på upp till tolv kumulativa doseringar med 100/6 mikrogram (totalt 1200 mikrogram beklometasondipropionat och 72 mikrogram formoterol) studerats hos astmatiska patienter. De kumulativa behandlingarna orsakade inte onormal effekt på vitala tecken och ej heller svåra eller allvarliga biverkningar observerades.

Överdriven dosering av formoterol kan leda till effekter som är typiska för beta<sub>2</sub>-adrenerga agonister: illamående, kräkningar, huvudvärk, tremor, somnolens, palpitationer, takykardi, ventrikulära arytmier, förlängning av QTc-intervallet, metabolisk acidosis, hypokalemi, hyperglykemi.

Vid överdosering av formoterol är det indicerat med understödande och symptomatisk behandling. Allvarliga fall ska läggas in på sjukhus. Användning av kardioselektiva betablockerare kan övervägas, men endast med extrem försiktighet eftersom användningen av betablockerande läkemedel kan ge upphov till bronkospasm. Serumkalium ska övervakas.

Akut inhalering med doser av beklometasondipropionat överstigande de rekommenderade kan leda till tillfällig suppression av binjurefunktionen. Detta kräver inte akuta åtgärder eftersom binjurefunktionen återhämtar sig inom några dagar vilket har verifierats med mätningar av plasmakortisol. Hos dessa patienter ska behandlingen fortsättas med en dos som är tillräcklig för att kontrollera astman.

Kronisk överdosering av inhaled beklometasondipropionat: risk för suppression av binjurefunktionen (se avsnitt 4.4.). Övervakning av binjurefunktionen kan vara nödvändigt. Behandlingen ska fortsättas i en dos som är tillräcklig för astmakontroll.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika i kombination med kortikosteroider eller övriga medel, exkl. antikolinergika.

**ATC-kod: R03AK08**

#### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Innovair nexthaler innehåller beklometasondipropionat och formoterol som pulver vilket resulterar i en extrafin aerosol med en genomsnittlig massmedian av aerodynamisk diameter ("MMAD") på cirka 1,4–1,7 mikrometer och samdeposition av de två komponenterna. Aerosolpartiklarna i Innovair nexthaler är i genomsnitt mycket mindre än de partiklar som erhålls med icke-extrafina formuleringar.

I en studie med radioaktivt läkemedel, studerades depositionen hos vuxna astmapatienter med Innovair nexthaler 100 mikrogram/6 mikrogram/dos, visade en hög andel av läkemedlet (uppskattad 42 % av den nominella dosen) deponerades i lungan, med en homogen deponering i luftvägarna. Dessa karaktäristiska egenskaper stödjer användningen av en låg dos kortikosteroider med förbättrade lokala farmakodynamiska effekter, vilka visade sig vara ekvivalenta med motsvarande inhalationsspray.

Dessa två aktiva substanser i Innovair nexthaler har olika verkningsmekanism. I likhet med andra kombinationer av inhalationskortikosteroider och beta<sub>2</sub>-agonister har additiva effekter visats med avseende på reduktion av astmaexacerbationer.

### ***Beklometasondipropionat***

Beklometasondipropionat given som inhalation i rekommenderade doser har en glukokortikoid antiinflammatorisk effekt i lungorna, vilket resulterar i minskade astmasymtom och exacerbationer med färre biverkningar än vid systemisk administrering av kortikosteroider.

### ***Formoterol***

Formoterol är en selektiv beta<sub>2</sub>-agonist, som ger en avslappning av den glatta muskulaturen i bronkerna hos patienter med reversibel luftvägsobstruktion. Den bronkdilaterande effekten är snabb med ett effekttillslag inom 1–3 minuter efter inhalation och har en varaktighet om 12 timmar efter administrering av dos.

### Klinisk erfarenhet

Effekten av de två komponenterna av Innovair nexthaler inhalationspulver har utvärderats för den lägre styrkan (100 mikrogram/6 mikrogram) i tre separata studier jämfört med 100 mikrogram/6 mikrogram inhalationsspray hos patienter med måttlig till svår persistent astma. Sammantaget förväntas effekten av de två inhalatorerna vara ekvivalent i klinisk praxis vid både 1 och 2 inhalationer två gånger dagligen.

I en studie var det primära målet att utvärdera av effekten av den inhalerade kortikosteroiden mätt på bronkdilatation ("predos FEV<sub>1</sub>"). En kliniskt signifikant förbättring av predos FEV<sub>1</sub> sågs hos 696 patienter med måttlig till svår astma i slutet av en behandlingsperiod på 3 månader jämfört med utgångsvärdet, med 1 inhalation respektive 2 inhalationer två gånger dagligen av bägge formuleringarna. En genomsnittlig ökning (FEV<sub>1</sub>) om minst 250 ml observerades. Det fanns ingen kliniskt relevant skillnad i predos FEV<sub>1</sub> mellan Innovair nexthaler inhalationspulver och inhalationsspray vid endera doseringen. En signifikant dosrespons observerades för morgon-PEF. Statistisk signifikans för dosrespons i predos FEV<sub>1</sub> nåddes inte. Astmakontroll mättes som symtompöng som uppskattades varje morgon och kväll och med andelen dagar utan symtom, vilka signifikant förbättrades från utgångsvärdena till slutet av behandlingsperioden, särskilt för de två högre doserna av respektive formulering.

I den andra studien var det primära målet att utvärdera effekten av den långverkande beta<sub>2</sub>-agonisten i Innovair nexthaler. I denna studie uppmättes bronkdilatation vid början och upp till 12 timmar efter administrering av singeldoser genom spiometriska utvärderingar av FEV<sub>1</sub> (FEV<sub>1</sub> AUC över åtminstone 80 % av formoterols verkningsstid). Jämfört med placebo, förbättrade Innovair nexthaler, givet som en inhalation samt fyra inhalationer av de båda aktiva substanserna, signifikant FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12</sub>. Bägge doseringarna av Innovair nexthaler inhalationspulver var non-inferior i jämförelse med motsvarande dos av Innovair inhalationssprayen. En statistiskt signifikant dosrespons sågs med båda formuleringarna mellan den lägre respektive högre doseringen.

Den tredje studien hade en startperiod på 4 veckor med fast kombination av beklometasondipropionat/formoterol inhalationsspray, 1 inhalation två gånger dagligen till 755 patienter med stabil astma. Därefter randomiserades de vidare till en 8 veckors behandling där de fortsatte med samma produkt som under startperioden, Innovair inhalationspulver eller inhalationsspray som innehöll beklometasondipropionat 100 mikrogram per dos, alla givet som 1 inhalation två gånger dagligen. Den primära variabeln var förändringen från utgångsvärdet i genomsnittligt maximalt expiratoriskt flöde på morgonen (PEF) över hela behandlingsperioden. Efter

8 veckors behandling sågs ingen skillnad i det primära effektmåttet mellan de två kombinationsinhalatorerna, vilka båda var signifikant bättre än beklometasondipropionat i monoterapi. Inga skillnader sågs mellan de två kombinationsinhalatorerna mätt som symtom i ett frågeformulär på astmakontroll och antalet dagar som ej krävde behandling med snabbverkande läkemedel.

En öppen placebo-studie genomfördes för att verifiera att det inspiratoriska flödet genererat av patienten genom nexthaler-inhalatorn ej påverkades av patientens ålder, sjukdom respektive svårighetsgrad, så aktiveringen och läkemedelsleverans från inhalatorn kan uppnås hos alla patienter. Det primära effektmåttet var andelen patienter i respektive ålders- och sjukdomsgrupp som kunde aktivera inhalatorn. 89 patienter i åldersspannet 5–84 år inkluderades med måttlig och svår astma ( $FEV_1 > 60\%$  respektive  $\leq 60\%$  av det förväntade) respektive patienter med måttlig respektive svår KOL ( $FEV_1 \geq 50\%$  och  $< 50\%$  av det förväntade) deltog i studien. Alla patienter, oberoende av ålder, sjukdom respektive svårighetsgrad kunde generera tillräckligt inspiratoriskt flöde för att aktivera nexthaler-inhalatorn.

I en dubbelblindad placebokontrollerad randomiserad 5-vägs crossoverstudie på 60 vuxna patienter med delvis instabil eller instabil astma gavs två olika singeldoser (1 eller 4 inhalationer) av Innovair nexthaler 100 mikrogram/6 mikrogram/dos och Innovair nexthaler 200 mikrogram/6 mikrogram/dos, eller placebo för att undersöka bronkdilatorisk effekt ( $FEV_1 AUC_{0-12h}$  normaliserat på tid). Den justerade medelskillnaden (95 % konfidensintervall) för Innovair nexthaler 200 mikrogram/6 mikrogram/dos jämfört med Innovair nexthaler 100 mikrogram/6 mikrogram/dos var 0,029 (-0,018; 0,076) liter för den lägre dosen med formoterol (1 inhalation – 6 mikrogram) och 0,027 (-0,020; 0,073) liter för den högre dosen med formoterol (4 inhalationer – 24 mikrogram). Resultatet visade att den lägre nivån av det dubbelsidiga 95 % konfidensintervallet för den justerade medelskillnaden mellan behandlingarna var väl över den fördefinierade nivån för non-inferiority (-0,12 liter) och därmed påvisades fördefinierad non-inferiority (0,12 liter) för Innovair nexthaler 200 mikrogram/6 mikrogram/dos jämfört med den lägre styrkan avseende  $FEV_1 AUC_{0-12h}$  normaliserat på tid på båda formoteroldoseringarna (6 och 24 mikrogram).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### *Beklometasondipropionat*

Beklometasondipropionat är en prodrug med svag glukokortikoidreceptorbindande affinitet som hydrolyseras via esterasenzym till en aktiv metabolit, beklometason-17-monopropionat, vilken har en kraftigare topikal antiinflammatorisk aktivitet jämfört med beklometasondipropionat som prodrug.

#### Absorption, distribution och metabolism

Inhalerat beklometasondipropionat absorberas snabbt via lungorna; före absorption sker en omfattande omvandling till dess aktiva metabolit beklometason-17-monopropionat via esterasenzymer som finns i de flesta vävnader. Det systemiska upptaget av den aktiva metaboliten sker från lungorna och från gastrointestinal absorption av den svalda dosen. Biotillgängligheten av svalt beklometasondipropionat är emellertid försumbar, försystemisk omvandling till beklometason-17-monopropionat resulterar i att en del av dosen absorberas som aktiv metabolit.

Ökningen av systemisk exponering är ungefär linjär i förhållande till inhalerad dos.

Den absoluta biotillgängligheten efter inhalation från en inhalationsspray är ca 2 % respektive 62 % av den nominella dosen för oförändrat beklometasondipropionat respektive beklometason-17-monopropionat.

Efter intravenös administrering karakteriseras dispositionen av beklometasondipropionat och dess aktiva metabolit av hög plasmaclearance (150 respektive 120 l/h) med en liten distributionsvolym vid steady state för beklometasondipropionat (20 l) och högre vävnadsdistribution för den aktiva metaboliten (424 l). Metabolisk disposition av beklometasondipropionat resulterar huvudsakligen (82 %) i dess aktiva metabolit beklometason-17-monopropionat.

Plasmaproteinbindningen är medelhög (87 %).

### Eliminering

Beklometasondipropionat utsöndras huvudsakligen via faeces, till största delen som polära metaboliter. Den renala utsöndringen av beklometasondipropionat och dess metaboliter är försumbar. De terminala halveringstiderna är 0,5 h respektive 2,7 h för beklometasondipropionat respektive beklometason-17-monopropionat.

### Särskilda patientgrupper

Farmakokinetiken för beklometasondipropionat hos patienter med **nedsett njur- eller leverfunktion** har inte studerats; men eftersom beklometasondipropionat genomgår en mycket snabb metabolism via esterasenzymer som finns i tarmvätska, serum, lungor och lever, varvid de mer polära produkterna beklometason-21-monopropionat, beklometason-17-monopropionat och beklometason bildas, förväntas inte nedsatt leverfunktion påverka farmakokinetiken och säkerhetsprofilen för beklometasondipropionat.

Eftersom beklometasondipropionat eller dess metaboliter inte har detekterats i urin, förväntas ingen ökning av systemisk exponering hos patienter med nedsatt njurfunktion.

### Linjäritet/icke-linjäritet

En klinisk farmakologisk studie genomfördes för att utvärdera biotillgängligheten i lungor samt total systemisk exponering av de båda komponenterna för de två olika styrkorna av inhalationspulvret (Innovair nexthaler 100 mikrogram/6 mikrogram/dos och Innovair nexthaler 200 mikrogram/6 mikrogram/dos). Dessa parametrar utvärderades efter en singeldos (4 inhalationer) av varje formulering, både med och utan block med aktivt kol. Studien var en öppen, 6-vägs crossoverstudie av singeldosdesign. Totalt 30 vuxna astmatiska patienter med en  $FEV_1 \geq 70\%$  av de förutspådda värdena inkluderades och behandlades med en låg daglig dos av inhalede kortikosteroider (t.ex. budesonid eller motsvarande  $\leq 400$  mikrog/dag) eller låg dos av inhalede fast kombination med kortikosteroid/långverkande  $\beta_2$ -agonist. Biotillgängligheten i lungor av B17MP (aktiva metaboliten av beklometasondipropionat) och den totala systemiska exponeringen av B17MP var proportionellt mot dosen för båda styrkorna under båda studieförhållandena (med och utan block med aktivt kol). Bioekvivalens för formoterol avseende lungornas biotillgänglighet och total systemisk exponering påvisades inte fullt ut i denna studie eftersom det lägre 90 % konfidensintervallet på  $C_{max}$  och  $AUC_t$  var under gränsen 80 % lägre bioekvivalens när de två styrkorna jämfördes. Denna reducerade systemiska exponering (vilket ger 20–14 %  $C_{max}$  och  $AUC_t$ ) har inte gett upphov till någon oro avseende säkerhet eftersom inga skillnader i systemiska effekter (inklusive glukos, kalium och kardiovaskulära parametrar) har observerats vilket visar att Innovair nexthaler 200 mikrogram/6 mikrogram/dos är åtminstone lika säkert som Innovair nexthaler 100 mikrogram/6 mikrogram/dos. Avseende lungdeponering var skillnaden 20 % respektive 22 % för  $C_{max}$  och  $AUC_t$ . Motsvarande effekt avseende bronkdilatation hos båda styrkorna har påvisats i en specifik farmakodynamisk studie (se avsnitt 5.1).

### **Formoterol**

#### Absorption och distribution

Efter inhalation absorberas formoterol från både lungor och magtarmkanal. Fraktionen inhalede dos som sväljs efter administrering med dosinhalator kan variera mellan 60 % och 90 %. Minst 65 % av den svalda fraktionen absorberas från magtarmkanalen. Maximal plasmakoncentration av oförändrad substans inträffar inom 0,5–1 timme efter oral administrering. Plasmaproteinbindningen av formoterol är 61–64 % med 34 % bundet till albumin. Bindningsmättnad uppnåddes inte i det koncentrationsintervall som nåddes med terapeutiska doser. Halveringstiden för eliminering efter oral administrering är 2–3 timmar. Absorption av formoterol är linjär efter inhalation av 12–96 mikrogram formoterolfumarat.

#### Metabolism

Formoterol metaboliseras till stor del och den viktigaste metaboliseringsvägen medför direkt konjugering av fenol-hydroxyl-gruppen. Glukuronidsyrakonjugatet är inaktivt. Den näst viktigaste metaboliseringsvägen medför O-demetylering följt av konjugering av fenol-2'-hydroxylgruppen. Cytokrom P450-isoenzymen CYP2D6, CYP2C19 och CYP2C9 är involverade i O-demetyleringen av formoterol. Huvuddelen av metabolismen verkar ske i levern. Formoterol hämmar inte CYP450-enzym vid terapeutiskt relevanta koncentrationer.

### Eliminering

Kumulativ renal utsöndring av formoterol efter en enstaka inhalation från pulverinhalator ökade linjärt i doseringsintervallet 12–96 mikrogram. I genomsnitt utsöndrades 8 % respektive 25 % av dosen som oförändrad substans respektive total formoterol. Baserat på uppmätta plasmakoncentrationer hos 12 friska försökspersoner efter inhalation av en enstaka dos på 120 mikrogram fastställdes den genomsnittliga halveringstiden för eliminering till 10 timmar. R,R- respektive S,S-enantiomererna representerade ca 40 % respektive 60 % av oförändrad substans i urinen. Det relativa förhållandet mellan de två enantiomererna förblev konstant för det studerade doseringsintervallet och det påvisades ingen relativ ackumulering av den ena eller andra enantiomeren efter upprepad dosering. Efter oral administrering (40 till 80 mikrogram) hos friska försökspersoner återfanns 6–10 % av dosen oförändrad i urin; upp till 8 % av dosen återfanns som glukuronid. Totalt 67 % av en oral dos formoterol utsöndras i urin (huvudsakligen som metaboliter) och resten i faeces. Renalt clearance av formoterol är 150 ml/min.

### Särskilda patientgrupper

Nedsatt lever-/njurfunktion: Formoterols farmakokinetik har inte studerats hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Då formoterol huvudsakligen elimineras via metabolism i levern, förväntas en ökad exponering hos patienter med svår levercirrhos.

### *Klinisk erfarenhet*

Den systemiska exponeringen av kombinationen med beklometasondipropionat och formoterol har jämförts med de enskilda komponenterna. Det finns inga tecken på farmakokinetiska eller farmakodynamiska (systemiska) interaktioner mellan beklometasondipropionat och formoterol.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier för de enskilda komponenterna i Innovair nexthaler avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Kombinationen har en toxicitetsprofil som liknar den för båda substanserna var för sig och ingen ökning av toxicitet eller oväntade fynd har observerats.

Reproduktionsstudier i råttor har visat dosberoende effekter. Närvaro av beklometasondipropionat i höga doser associerades med minskad fertilitet hos honråttor, implantationsförluster och embryofetal toxicitet. Det är känt att höga doser kortikosteroider till dräktiga djur kan ge upphov till missbildningar vid fosterutvecklingen, såsom gomspalt och intrauterin tillväxthämning, det är sannolikt att effekterna som visats med kombination av beklometasondipropionat/formoterol orsakats av beklometasondipropionat. Dessa effekter noterades endast vid hög systemisk exponering för den aktiva metaboliten beklometason-17-monopropionat (200 gånger den förväntade plasmanivån hos patienter). Vidare har förlängd gestation och förlösning visats i djurstudier, effekter som är associerade till den kända tokolytiska effekten av beta<sub>2</sub>-sympatomimetika. Dessa effekter noterades när formoterols plasmanivåer hos hondjuret var lägre än de som förväntas hos patienter behandlade med Innovair nexthaler.

Gentoxicitetsstudier utförda med kombinationen beklometasondipropionat/formoterol indikerar inte mutagen potential. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med den föreslagna kombinationen. Emellertid har djurdata för de individuella substanserna inte indikerat någon potentiell risk för karcinogenicitet hos människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat (som kan innehålla små mängder mjölkprotein)  
Magnesiumstearat

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Läkemedlet ska användas inom sex månader efter öppnandet av påsen.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Ta inhalatorn ur foliepåsen strax före det första doseringstillfället.

Före öppnande av påsen:

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Efter öppnande av påsen:

Förvaras vid högst 25 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Varje förpackning innehåller 1, 2 eller 3 nexthaler-inhalatorer som vardera ger 120 inhalationer. Varje inhalator återfinns i en värmeförseglad skyddspåse (folieförpackning) tillverkad av PET/Al/PE eller PA/Al/PE.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innovair nexthaler är en multidosinhalator. Inhalatorn består av en nedre del med ett fönster som visar antalet kvarvarande doser, samt ett integrerat skyddslock. När skyddslocket öppnas blottas munstycket genom vilket läkemedlet inhaleras. Öppnandet av skyddslocket driver även dosräknaren. Den nedre delen och munstycket är gjorda av akrylnitrilbutadienstyren och skyddslocket är tillverkat av polypropen.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

32423

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 11.03.2016

Datum för den senaste förnyelsen:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

25.01.2022