

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Innovair 100/6 mikrogrammaa/annos, inhalaatiosumute, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi mitattu annos (laitteen annostelijasta ilman suukappaletta) sisältää: 100 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia. Tämä vastaa potilaan saamaa annosta (suukappale kiinnitettynä) 84,6 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 5,0 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, liuos  
Väritöntä tai kellertävää liuosta.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Astma

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

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

Keuhkohtaumatauti

Vaikea-asteisen keuhkohtaumataudin ( $FEV_1 < 50$  % ennakoidusta normaalista) ja aiempien toistuvien pahenemisjaksojen oireiden hoito, jos potilaalla on merkittäviä oireita säännöllisestä pitkävaikutteisesta keuhkoputkia avaavasta lääkähoidosta huolimatta.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Innovair on tarkoitettu inhalaatioon.

#### Annostus

##### ASTMA

Innovair ei ole tarkoitettu astman hoidon aloittamiseen. Innovair-valmisteen aineosien annostus on yksilöllinen ja tulisi sovittaa sairauden vaikeusasteen mukaan. Tämä on huomioitava, kun hoitoa yhdistelmävalmisteella aloitetaan, mutta myös silloin, kun annostusta muutetaan. Jos yksittäinen potilas tarvitsee hoitoa muunlaisella annosyhdistelmällä kuin yhdistelmävalmisteen sisältämät annokset, hänelle on määrättävä sopivat annokset beeta2-agonisteja ja/tai kortikosteroideja erillisinä inhalaatiovalmisteina.

Innovair-valmisteen beklometasonidipropionaatin hiukkaskoko on erittäin hienojakoinen, jolloin teho

on voimakkaampi kuin sellaisilla beklometasonidipropionaattikoostumuksilla, joiden hiukkaskoko ei ole yhtä hienojakoista (100 mikrogrammaa Innovair-valmisteen erittäin hienojakoista beklometasonidipropionaattia vastaa 250 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia, jonka hiukkaskoko ei ole yhtä hienojakoista). Sen vuoksi Innovair-valmistetta käytettäessä beklometasonidipropionaatin kokonaisvuorokausiannoksen on oltava pienempi kuin sellaisen beklometasonidipropionaattivalmisteen annostus, jonka koostumus ei ole yhtä hienojakoista. Tämä on huomioitava, jos potilas siirtyy Innovair-valmisteen käyttöön sellaisesta beklometasonidipropionaattivalmisteesta, jonka koostumus ei ole yhtä hienojakoista. Beklometasonidipropionaattiannosta on tällöin pienennettävä ja muutettava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan.

Valmisteen kaksi hoitotapaa:

- A. Ylläpitohoito:** Innovair-valmistetta käytetään säännölliseen ylläpitohoitoon erillisen nopeavaikutteisen tarvittaessa käytettävän keuhkoputkia avaavan lääkkeen kanssa.
- B. Ylläpitohoito ja käyttö tarvittaessa:** Innovair-valmistetta käytetään säännölliseen ylläpitohoitoon sekä tarvittaessa astmaoireisiin.

**A. Ylläpitohoito**

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

**Annossuositus vähintään 18-vuotiaille aikuisille:**

Yksi tai kaksi inhalaatiota kaksi kertaa vuorokaudessa.  
Enimmäisvuorokausiannos on 4 inhalaatiota.

**B. Ylläpitohoito ja käyttö tarvittaessa**

Potilas ottaa päivittäisen ylläpitoannoksen Innovair-valmistetta ja lisäksi tarvittaessa Innovair-valmistetta astmaoireisiin. Potilasta on neuvottava pitämään Innovair aina saatavilla astmaoireiden varalta.

Innovair-valmisteen ylläpitohoitoa ja käyttöä tarvittaessa on harkittava erityisesti potilaille, joilla:

- astma on huonossa hoitotasapainossa ja jotka tarvitsevat usein oirelääkettä
- on aiemmin ollut lääkehoitoa vaativia astman pahenemisvaiheita.

Potilaita, jotka käyttävät toistuvasti suuria määriä Innovair-valmistetta tarpeen mukaan, on seurattava tarkkaan annoksesta riippuvien haittavaikutusten varalta.

**Annossuositus vähintään 18-vuotiaille aikuisille:**

Suosittelu ylläpitoannos on 1 inhalaatio kahdesti vuorokaudessa (toinen aamulla ja toinen illalla).

Potilaan tulisi ottaa 1 lisäinhalaatio tarvittaessa oireiden pahentuessa. Jos oireet jatkuvat vielä muutaman minuutin jälkeen, potilaan tulisi ottaa toinen lisäinhalaatio.

**Suurin vuorokausiannos on 8 inhalaatiota.**

Potilaita, jotka tarvitsevat oirelääkettä useasti vuorokaudessa, kehoitetaan ottamaan yhteyttä lääkäriin astman ja ylläpito-hoidon uudelleenarviointia varten

**Annossuositus lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille:**

**Innovair-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei**

**ole varmistettu. Saatavissa oleva tieto Innovair-valmisteesta 5–11-vuotiaiden lasten ja 12–17-vuotiaiden nuorten hoidossa on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta sen perusteella ei voida antaa suosituksia annostuksesta.**

Lääkärin on arvioitava potilaan tilaa säännöllisesti, jotta Innovair-annostus pysyy optimaalisena ja annosta tulee muuttua 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.

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

## **KEUHKOAHTAUMATAUTI**

### ***Vähintään 18-vuotiaiden aikuisten annossuositukset:***

Kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa.

#### Erityiset potilasryhmät:

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

#### Antotapa

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

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

#### Inhalaatiosumutteen testaaminen

Ennen kuin inhalaatiosumutetta käytetään ensimmäistä kertaa tai jos annostelijaa ei ole käytetty 14 päivään tai pidempään, potilaan on sumutettava yksi painallus ilmaan, jotta voidaan varmistaa, että sumute toimii oikein. Ensimmäisen testauskerran jälkeen laskurin lukeman pitää olla 120 tai 180. Potilaan on aina kun mahdollista istuttava tai seistävä pystyasennossa ottaessaan inhalaatiota annostelijasta.

#### Inhalaattorin käyttö

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

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

**TÄRKEÄÄ:** Älä tee vaiheita 2–5 liian nopeasti.

Käytön jälkeen potilaan pitää asettaa suokappaleen suojus takaisin paikoilleen ja tarkistaa

annoslaskuri.

Potilasta on neuvottava hankkimaan uusi inhalaattori, kun annoslaskurin tai osoittimen lukema on 20. Nykyisen inhalaattorin käyttö on lopetettava, kun laskurin lukema on 0, koska on mahdollista, että jäljellä olevissa sumuteannoksissa ei ole täyden annoksen verran lääkettä.

Jos huomaat inhalaation jälkeen sumua joko annostelijassa tai suunpielissä, toista lääkkeenottovaiheet kohdasta 2 lähtien.

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

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

#### *Puhdistaminen*

Potilasta on kehotettava lukemaan annostelijan puhdistusohjeet pakkausselosteesta. Annostelija puhdistetaan säännöllisesti poistamalla suukappaleen suojuksen ja pyyhkimällä suukappaleen sisä- ja ulkopuoli kuivalla kankaalla. Säiliötä ei saa poistaa annostelijasta eikä suukappaleen puhdistamiseen saa käyttää vettä eikä muita nesteitä.

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys beklometasonidipropionaatille, formoterolifumaraattidihydraatille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Innovair-valmistetta on käytettävä varoen (mikä saattaa merkitä potilaan tilan seurantaa), jos potilaalla on sydämen rytmihäiriöitä, etenkin kolmannen asteen eteis-kammiokatkos ja takyarytmiaa (sydämenlyöntien kiihtymistä ja/tai epäsäännöllisyyttä), idiopaattinen subvalvulaarinen aortan ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia, vaikea sydäntauti (etenkin akuutti sydäninfarkti), iskeeminen sydänsairaus, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, ahtauttava verisuonitauti (etenkin arterioskleroosi), verenpainetauti ja aneurysma.

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

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

Hoidosta beeta2-agonisteilla saattaa aiheutua mahdollisesti vakava hypokalemia. Vaikeaa astmaa sairastavien hoidossa on oltava erityisen varovainen, koska hypoksia saattaa voimistaa tällaista vaikutusta. Myös muu samanaikainen hypokalemiaa mahdollisesti aiheuttava lääkehoito, esim. ksantiinijohdannaiset, steroidit ja diureetit, voi voimistaa hypokalemiaa (ks. kohta 4.5). Huonossa hoitotasapainossa olevan astman hoidossa suositellaan varovaisuutta silloin, kun potilas saattaa käyttää kohtauslääkkeinä useita keuhkoputkia laajentavia lääkkeitä. Seerumin kaliumarvojen seuranta

suositellaan tällaisissa tilanteissa.

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

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

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

Innovair-valmisteen käytön lopettamista äkillisesti suositellaan välttämään.

Jos hoito ei potilaan mielestä tehoa, hänen on käännettävä lääkärin puoleen. Keuhkoputkia laajentavien lääkeaineiden lisääntyvä käyttö kohtauslääkkeenä viittaa siihen, että perussairaus pahenee ja astman hoitoa on syytä arvioida uudelleen. Astman tai keuhkohtaumataudin hoitotasapainon äkillinen ja etenevä heikkeneminen saattaa olla henkeä uhkaava ja potilaan tila on arvioitava kiireellisesti. Inhaloitavien tai suun kautta otettavien kortikosteroidien annoksen suurentamista tai antibioottihoitoa on harkittava, jos epäillään infektiota.

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

Muiden inhaloitavien lääkkeiden tavoin paradoksisia bronkospasmeja saattaa esiintyä, jolloin hengityksen vinkuminen tai hengenahdistus lisääntyvät heti lääkkeen ottamisen jälkeen. Tällainen on hoidettava heti nopeavaikutteisella inhaloitavalla keuhkoputkia laajentavalla lääkkeellä. Innovair-valmisteen käyttö on lopetettava heti, potilaan tila arvioitava ja tarvittaessa aloitettava toisen hoitovaihtoehdon käyttö.

Innovair-valmistetta ei saa käyttää astman hoidon aloitukseen.

Potilaan on syytä pitää nopeavaikutteinen keuhkoputkia avaava lääke aina varalla akuuttien astma-kohtausten hoitoon, joko Innovair (potilailla, jotka käyttävät Innovair-valmistetta ylläpitohoitoon ja tarvittaessa käyttöön) tai erillinen nopeavaikutteinen keuhkoputkia avaava lääke (potilailla, jotka käyttävät Innovair-valmistetta ainoastaan ylläpitohoitoon).

Potilasta on muistutettava käyttämään Innovair-hoitoa päivittäin, vaikka oireita ei esiintyisikään. Innovair-valmistetta tulee ottaa astmaoireisiin tarvittaessa, mutta sitä ei ole tarkoitettu säännölliseen ehkäisevään käyttöön esim. ennen rasitusta. Tällaiseen käyttöön tulee harkita erillistä nopeavaikutteista keuhkoputkia avaavaa lääkettä.

Kun astman oireet on saatu hallintaan, Innovair-annoksen pienentämistä vähitellen voidaan harkita. Potilaan tilan säännöllinen seuraaminen on tärkeää, kun annostusta pienennetään. Pienintä tehokasta Innovair-annosta on käytettävä (ks. kohta 4.2).

Inhaloitavien kortikosteroidien käytön yhteydessä voi esiintyä systeemisiä vaikutuksia etenkin, jos potilaalle määrätään pitkäkestoinen hoito suurilla annoksilla. Tällaisten vaikutusten esiintyminen on huomattavasti epätodennäköisempää inhaloitavien kortikosteroidien kuin suun kautta otettavien kortikosteroidien käytön yhteydessä. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat: Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän tyypiset piirteet, lisämunuaisen toiminnan estyminen, luuntiheyden väheneminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, kaihi ja glaukooma sekä harvemmin

psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla). Sen vuoksi **on tärkeää, että potilaan tilaa seurataan säännöllisesti ja inhaloitava kortikosteroidiannos pienennetään mahdollisimman pieneksi, jolla astma kuitenkin pysyy tehokkaasti hallinnassa.**

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

Potilaan pitkäkestoinen hoito suurilla inhaloitavien kortikosteroidien annoksilla voi johtaa lisämunuaisen toiminnan estymiseen ja akuuttiin lisämunuaiskriisiin. Jos alle 16-vuotias lapsi käyttää/inhaloi suurempia annoksia kuin beklometasonidipropionaatin suositusannokset, hänellä tällainen riski saattaa olla erityisen suuri. Akuutin lisämunuaiskriisin laukaisevia tekijöitä voivat olla trauma, leikkaus, infektio tai annoksen nopea pienentäminen. Esiintyvät oireet ovat tavallisesti epämääräisiä ja niitä voivat olla ruokahaluttomuus, vatsakipu, painon lasku, väsymys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, tajunnantason aleneminen, hypoglykemia ja kouristukset. Systeemisten kortikosteroidien lisäämistä hoitoon on harkittava stressitilanteiden tai suunniteltujen leikkausten yhteydessä.

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

Suun kautta otettavista kortikosteroideista inhaloitavien kortikosteroidien käyttöön siirtyvillä lisämunuaisreservi saattaa pysyä heikentyneenä huomattavan pitkään. Jos potilas on aiemmin tarvinnut suuria kortikosteroidiannoksia kohtaushoitona tai on saanut pitkään hoitoa suurilla inhaloitavilla kortikosteroidiannoksilla, myös hänellä saattaa olla tällainen 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.

#### Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

Inhaloitavia kortikosteroideja saavilla keuhkohtaumatautipotilailla on havaittu keuhkokuumeen ilmaantuvuuden lisääntymistä, myös sairaalahoitoa vaativaa keuhkokuumetta. Keuhkokuumeriskin kasvusta steroidiannoksen kasvun myötä on jonkin verran näyttöä, mutta tätä ei ole voitu varmasti osoittaa kaikissa tutkimuksissa.

Luotettavaa näyttöä keuhkokuumeriskin suuruuden luokansisäisistä eroista eri inhaloitavien kortikosteroidivalmisteiden välillä ei ole.

Lääkärin on seurattava keuhkohtaumatautipotilaiden tilaa valppaasti keuhkokuumeen mahdollisen kehittymisen varalta, sillä näiden infektioiden kliiniset piirteet ovat samankaltaisia keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheen oireiden kanssa.

Keuhkohtaumatautipotilailla keuhkokuumeen riskitekijöitä ovat mm. tupakoinnin jatkuminen, korkea ikä, alhainen painoindeksi ja vaikea keuhkohtaumatauti.

Potilaalle on kerrottava, että Innovair sisältää pienen määrän etanolia (noin 7 mg sumutuskertaa kohden). Tavanomaisten annosten yhteydessä etanolimäärä on merkityksettömän pieni eikä siitä aiheudu potilaalle vaaraa.

Potilaita on neuvottava huuhtelemaan suu tai kurklaamaan kurkku vedellä tai harjaamaan hampaat hänelle määrätyn inhalaatioannoksen ottamisen jälkeen, jotta suun ja nielun Candida-infektion vaaraa

voidaan pienentää.

### **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

Beklometasonidipropinaatti metaboloituu esteraasientsyymien välityksellä hyvin nopeasti. 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

Astmapotilaiden on vältettävä beetasalpaajien käyttämistä (myös silmätippoina). Jos beetasalpaajia joudutaan pakottavista syistä käyttämään, formoterolin vaikutus vähenee tai kumoutuu. Beeta-adrenergisten lääkeaineiden samanaikaisella käytöllä saattaa toisaalta olla additiivisia vaikutuksia. Hoidossa on siksi oltava varovainen, jos samanaikaisesti formoterolin kanssa määrätään teofylliiniä tai muita beeta-adrenergisiä lääkkeitä.

Samanaikainen hoito kinidiinillä, disopyramidilla, prokaiinamidilla, fentiatsiineilla, antihistamiineilla, MAO:n estäjillä tai trisyklisillä masennuslääkkeillä saattaa pidentää QT-aikaa ja lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden vaaraa.

Lisäksi L-dopa, L-tyroksiini, oksitosiini ja alkoholi voivat heikentää sydämen beeta2-sympatomimeettien sietokykyä.

Samanaikainen hoito MAO:n estäjillä, myös sellaisilla lääkeaineilla, joiden ominaisuudet ovat samankaltaiset, kuten furatsolidoni ja prokarbatsiini, voivat edistää hypertensiivisten reaktioiden ilmaantumista.

Potilaan rytmihäiriöiden riski on suurentunut, jos hänelle annetaan hoidon aikana anestesia halogenoiduilla hiilivety-yhdisteillä.

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

Innovair sisältää pienen määrän etanolia. Jos potilas on erityisen herkkä ja saa hoitoa disulfiraamilla tai metronidatsolilla, on olemassa teoreettinen yhteisvaikutusten riski.

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

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

Raskaus



Ei ole olemassa oleellisia kliinisiä tietoja Innovair-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet beklometasonidipropionaatin ja formoterolin yhdistelmällä osoittavat reproduktiivista toksisuutta suurella systeemisellä altistuksella (ks. kohta 5.3). Koska beeta2-sympatomimeettisillä lääkeaineilla on tokolyyttisiä vaikutuksia, valmisteen käytössä on oltava varovainen synnytyksen lähestyessä. Formoterolin käyttöä ei suositella raskauden aikana, etenkin raskauden loppuvaiheissa tai synnytyksen aikana, jos saatavilla on toinen (turvallisempi) hoitovaihtoehto.

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

#### Imetys

Ei ole olemassa oleellisia kliinisiä tietoja Innovair-valmisteen käytöstä ihmisellä imetyksen aikana. Vaikka eläinkokeista saatuja tietoja ei ole, beklometasonidipropionaatin voidaan olettaa erittyvän maitoon muiden kortikosteroidien tavoin.

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

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

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

Beklometasonidipropionaatin ja formoterolin kiinteän yhdistelmän (Innovair) käyttöön liittyvät haittavaikutukset, samoin kuin näillä yhdisteillä erikseen käytettynä esiintyneet haittavaikutukset, esitetään seuraavassa elinjärjestelmittäin. Esiintyvyys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $\leq 1/10\ 000$ ).

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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	Nielutulehdus, sammas, keuhkokuume* ((keuhkohtaumatautipotilailla)	Yleiset
	Influenssa, suun sieni-infektio, suunielun kandidiaasi, ruokatorven kandidiaasi, ulkosynnyttimien ja emättimen kandidiaasi, gastroenteriitti, sinuiitti, nuha,	Melko harvinaiset
Veri ja imukudos	Granulosytopenia	Melko harvinaiset
	Trombosytopenia	Hyvin harvinaiset

Immuunijärjestelmä	Allerginen ihotulehdus	Melko harvinaiset
	Yliherkkyysoireet, kuten punoitus, huulten, kasvojen, silmien ja nielun turvotus	Hyvin harvinaiset
Umpieritys	Lisämunuaisen toiminnan estyminen	Hyvin harvinaiset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia, hyperglykemia	Melko harvinaiset
Psyykkiset häiriöt	Levottomuus	Melko harvinaiset
	Psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, aggressiivisuus, käytöshäiriöt (erityisesti lapsilla)	Tuntematon*
Hermosto	Päänsärky	Yleiset
	Vapina, heitehuimaus	Melko harvinaiset
Silmät	Glaukooma, kaihi	Hyvin harvinaiset
	<u>Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)</u>	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Korvatorven tulehdus	Melko harvinaiset
Sydän	Sydämentykytys, EKG:ssä havaittava QT-ajan piteneminen, EKG-muutokset, takykardia, takyarytmia, eteisvärinä*	Melko harvinaiset
	Kammioperäiset lisälyönnit, rasitusrintakipu (angina pectoris)	Harvinaiset
Verisuonisto	Hyperemia, kasvojen ja kaulan punoitus	Melko harvinaiset
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	Dysfonia	Yleiset
	Yskä, limaa irrottava yskä, kurkun ärsytys, astmakriisi	Melko harvinaiset
	Paradoksinen bronkospasmi	Harvinaiset
	Hengenahdistus, astman paheneminen	Hyvin harvinaiset
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, suun kuivuminen, ruoansulatushäiriöt, nielemishäiriöt, polton tunne huulissa, pahoinvointi, makuhäiriö	Melko harvinaiset
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina, ihottuma, liikkahikoilu, nokkosihottuma	Melko harvinaiset
	Angioedeema	Harvinaiset
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristelut, lihassärky	Melko harvinaiset
	Lasten ja nuorten kasvun hidastuminen	Hyvin harvinaiset
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaistulehdus	Harvinaiset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Perifeerinen ödeema	Hyvin harvinaiset
Tutkimukset	CRP-arvojen suureneminen, verihäytaleiden määrän lisääntyminen, vapaiden rasvahappojen määrän lisääntyminen, veren insuliinipitoisuuden suureneminen, veren ketoaineiden määrän lisääntyminen, veren kortisolipitoisuuden pieneneminen*	Melko harvinaiset
	Verenpaineen kohoaminen, verenpaineen aleneminen	Harvinaiset
	Luuntiheyden väheneminen	Hyvin harvinaiset

\* Keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla tehdyssä pivotaalitutkimuksessa yhdellä Innovair-hoidolla

saaneella potilaalla raportoitiin hoitoon liittyvä keuhkokuume, joka ei ollut vakava. Muita keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla tehdyssä pivotaalitutkimuksessa Innovair-hoitoa saaneilla potilailla havaittuja haittavaikutuksia olivat veren kortisolipitoisuuden pieneneminen ja eteisvärinä.

Muiden inhaloitavien valmisteiden tavoin paradoksisia bronkospasmeja saattaa esiintyä (ks. 4.4).

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

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

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

Inhaloitavien kortikosteroidien (esim. beklometasonidipropionaatin) systeemisiä vaikutuksia voi ilmaantua erityisesti käytettäessä suuria annoksia pitkäkestoisesti. Tällaisia vaikutuksia voivat olla lisämunaisten toiminnan estyminen, luuntiheyden väheneminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, kaihi ja glaukooma (ks. myös 4.4).

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

### **Pediatriset potilaat**

12 viikon pituisessa tutkimuksessa, johon osallistui astmaa sairastavia nuoria potilaita, Innovair-valmisteen turvallisuusprofiili ei eronnut beklometasonidipropionaattimonoterapian turvallisuusprofiilista.

12 viikon pituisessa hoitojaksossa, jossa 5–11-vuotiaille astmaa sairastaville lapsille annettiin 50 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattia/annos sisältävää Innovair-tutkimusvalmistetta pediatrialle potilaille, Innovair-valmisteen turvallisuusprofiilin osoitettiin olevan samankaltainen kuin myyntiluvallisten markkinoilla olevien formoterolin ja beklometasonidipropionaatin turvallisuusprofiilit näitä yhdisteitä erikseen käytettyinä.

Kun tätä samaa pediatrialle potilaille tarkoitettua Innovair 50/6 mikrogrammaa -valmistetta annettiin astmaa sairastaville 5–11-vuotiaille lapsille 2 viikon ajan, Innovair-valmisteen ei kuitenkaan voitu osoittaa olevan vähintään samanveroinen (non-inferior) markkinoilla olevien formoterolin ja beklometasonidipropionaatin vapaan yhdistelmän kanssa jalkojen hidastuneen kasvunopeuden osalta.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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**

Astmapotilailla tehdyissä tutkimuksissa on annettu Innovair-inhalaatiosumutetta enintään kaksitoista kumulatiivista sumutuskertaa (beklometasonidipropionaatin kokonaisannos 1200 mikrogrammaa,

formoterolin 72 mikrogrammaa). Kumulatiivinen hoito ei aiheuttanut poikkeavuuksia elintoimintoihin eikä vakavia tai vaikeita haittavaikutuksia havaittu.

Liialliset formoteroliannokset voivat johtaa beeta2-adrenergisten agonistien tyypillisiin vaikutuksiin: pahoinvointi, oksentelu, päänsärky, vapina, uneliaisuus, sydämentykytys, takykardia, kammioperäiset rytmihäiriöt, QT-ajan piteneminen, metabolinen asidoosi, hypokalemia, hyperglykemia.

Formoteroliyliannostuksen yhteydessä on annettava elintoimintoja tukevaa ja oireenmukaista hoitoa. Vakavat tapaukset edellyttävät sairaalahoitoa. Kardioselektiivisten beeta-adrenergisten salpaajien käyttöä voidaan myös harkita, mutta vain erityistä varovaisuutta noudattaen, koska beeta-adrenergisten salpaajien käyttö voi edistää bronkospasmien ilmaantumista. 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 inhalaatiot, ATC-koodi: R03 AK08.

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Innovair sisältää beklometasonidipropionaattia ja formoterolia. Näiden vaikuttavien aineiden vaikutusmekanismi on erilainen. Muiden inhaloitavien kortikosteroidien ja beeta2-agonistien yhdistelmien tavoin astman pahenemisvaiheiden vähenemisessä havaitaan additiivinen vaikutus.

#### **Beklometasonidipropionaatti**

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

#### **Formoteroli**

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

## ASTMA

#### Innovair-valmisteen kliininen teho ylläpitohoidossa

Aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa formoterolin lisääminen beklometasonidipropionaattihoitoon lievensi astman oireita ja paransi keuhkojen toimintaa sekä vähensi pahenemisjaksoja.

Innovair-inhalaatiosumutteen vaikutusta keuhkojen toimintaan selvittäneessä 24 viikon mittaisessa tutkimuksessa Innovair-valmiste oli vähintään yhtä tehokas kuin beklometasonidipropionaatin ja

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

#### Innovair-valmisteen kliininen teho ylläpito-hoidossa ja tarvittaessa käytettäessä

1701 astmapotilasta osallistui 48 viikkoa kestävässä rinnakkaisryhmätutkimukseen. Innovair-valmisteen tehoa ylläpito-hoidossa (1 inhalaatio kahdesti vuorokaudessa) ja tarvittaessa käytettäessä (enintään yhteensä 8 inhalaatiota vuorokaudessa) verrattiin Innovair-valmisteen tehoon ylläpito-hoidossa (1 inhalaatio kahdesti vuorokaudessa) tarvittaessa käytettävän salbutamolien kanssa aikuisilla potilailla, joilla oli huonossa hoitotasapainossa oleva keskivaikea tai vaikea astma. Tulokset osoittivat, että ylläpitohoitoon ja tarvittaessa käytetty Innovair pidensi merkittävästi ensimmäiseen vaikeaan astman pahenemiseen (\*) kuluva aika verrattuna Innovair-valmisteseen ylläpito-hoidossa tarvittaessa käytettävän salbutamolien kanssa ( $p < 0,001$  sekä ITT- että PP-populaatiossa). Vaikeiden astman pahenemisvaiheiden määrä (potilasta kohti vuodessa) oli merkittävästi pienempi ylläpitohoito ja käyttö tarvittaessa -ryhmässä (0,1476) verrattuna salbutamoliryhmään (0,2239) (tilastollisesti merkitsevä vähenemä:  $p < 0,001$ ). Potilaat, jotka käyttivät Innovair-valmistetta ylläpitohoitoon ja tarvittaessa, saavuttivat kliinisesti merkittävästi paremman astman hoitotasapainon. Sekä kohtauslääkkeenä käytettyjen inhalaatioiden keskimääräinen määrä vuorokaudessa että kohtauslääkettä käyttävien potilaiden osuus vähenivät kummassakin ryhmässä samalla tavalla.

Huom\*: pahenemisen katsottiin olevan vaikeaa, kun astma paheni niin, että potilas tarvitsi hoitoa sairaalassa tai ensiapuasemalla tai paheneminen edellytti yli 3 vuorokauden kestoista systeemistä steroidihoitoa.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa Innovair 100/6 mikrogramman kerta-annos sai aikaan nopean keuhkoputkia laajentavan vaikutuksen ja yhtä nopean hengenahdistuksen oireiden lievittymisen kuin 200 mikrogrammaa/annos salbutamolia astmaatikoidelle, kun keuhkoputkien supistuksen aikaansaamiseen käytettiin metakoliinia liustusta.

#### **Pediatriiset potilaat**

12 viikon pituisessa tutkimuksessa, johon osallistui astmaa sairastavia nuoria potilaita, Innovair 100/6 mikrogrammaa ei ollut beklometasonidipropionaattimonoterapiaa tehokkaampi keuhkotoiminnan parametrien (ensisijainen muuttuja: aamulla ennen lääkannosta mitatun PEF-arvon muutos lähtötilanteesta), toissijaisten tehomuuttujien eikä kliinisten tulostulosten suhteen.

Kerta-annos pediatriisille potilaille tarkoitettua Innovair-tutkimusvalmistetta, joka sisälsi 50 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattia per annos, annettiin Aerochamber Plus<sup>®</sup>-tilajatkkeen kautta astmaa sairastaville 5–11-vuotiaille lapsille, ja sen keuhkoputkia laajentavaa vaikutusta verrattiin markkinoilla olevien beklometasonidipropionaatin ja formoterolifumaraatin vapaan yhdistelmän vaikutukseen. Innovair 50/6 mikrogrammaa -valmisteen osoitettiin olevan vähintään samanveroinen (non-inferior) vapaan yhdistelmän kanssa 12 tuntia aamuannoksen jälkeen mitatun FEV<sub>1</sub>:n keskiarvon perusteella (95 %:n luottamusvälin alarajan korjattu keskimääräinen ero oli -0,047 l, suurempi kuin ennalta suunniteltu samanveroisuuden raja-arvo, joka oli -0,1 l).

12 viikon pituisessa hoitajaksossa, jossa pediatriisille potilaille tarkoitettua Innovair 50/6 mikrogrammaa/annos -valmistetta annettiin Aerochamber Plus<sup>®</sup>-tilajatkkeen kautta astmaa sairastaville 5–11-vuotiaille potilaille, ei voitu osoittaa Innovair-valmisteen paremmuutta beklometasonidipropionaattimonoterapiaan nähden eikä Innovair-valmisteen samanveroisuutta (non-inferiority) beklometasonidipropionaatin ja formoterolifumaraatin vapaan yhdistelmän kanssa keuhkotoiminnan parametrien perusteella (ensisijainen muuttuja: aamulla ennen lääkannosta mitatun FEV<sub>1</sub>-arvon muutos).

## KEUHKOAHTAUMATAUTI

Kahdessa 48 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa selvitettiin vaikutuksia vaikea-asteista keuhkoastaumatauti (30 % < FEV<sub>1</sub> % < 50 %) sairastavien potilaiden keuhkojen toimintaan ja pahenemisvaiheiden (määriteltiin suun kautta otettaviksi steroidikuureiksi ja/tai antibioottikuureiksi ja/tai sairaalahoitojaksoiksi) esiintyvyyteen.

Yhdessä pivotaalitutkimuksessa todettiin 12 viikon hoidon jälkeen sekä jokaisen hoitopaikassa käynnin yhteydessä koko hoitajakson (48 viikkoa) ajan keuhkojen toiminnan merkittävä paraneminen (ensisijainen päätetapahtuma: FEV<sub>1</sub>-muutos ennen annoksen ottamista) verrattuna formoteroliin (korjattu keskimääräinen ero Innovair-hoidon ja formoterolin välillä: 69 ml). Tutkimuksessa osoitettiin, että pahenemisvaiheiden keskimääräinen lukumäärä potilasta kohden vuodessa (pahenemisvaiheiden lukumäärä, toinen ensisijainen päätetapahtuma) väheni Innovair-hoidon yhteydessä tilastollisesti merkitsevästi verrattuna formoterolihoitoon (korjattu keskimääräinen esiintyvyys 0,80 verrattuna 1,12:een formoteroliryhmässä, korjattu suhde 0,72, p < 0,001) yhteensä 1199 vaikeaa keuhkoastaumatauti sairastavan potilaan 48 viikon hoitajakson aikana. Innovair pidensi lisäksi aikaa ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen tilastollisesti merkitsevästi formoteroliin verrattuna. Innovair-hoidon paremmuus formoteroliin verrattuna varmistettiin myös pahenemisvaiheiden esiintyvyyden suhteen potilaiden osajoukoissa, jotka käyttivät (noin 50 % kussakin hoitoryhmässä) tai eivät käyttäneet tiotropiumbromidia samanaikaisesti.

Toisessa pivotaalitutkimuksessa, joka oli 718 potilaasta muodostetuilla kolmella potilasryhmällä toteutettu satunnaistettu rinnakkaisryhmätutkimus, varmistettiin hoidon päättyessä (48 viikkoa) Innovair-hoidon paremmuus formoterolihoitoon nähden FEV<sub>1</sub>-muutoksen suhteen ennen annosta ja osoitettiin Innovair-hoidon vertailukelpoisuus (non-inferiority) budesonidia ja formoterolia sisältävän yhdistelmävalmisteen suhteen samojen muuttujien perusteella.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Kiinteänä yhdistelmänä beklometasonidipropionaattia ja formoterolia vaikuttavana aineina sisältävän Innovair-valmisteen systeemistä altistusta on verrattu näihin aineisiin erikseen käytettynä.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa tutkimushenkilöt saivat kerta-annoksen Innovair-valmisteen sisältämää kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta (neljä 100/6 mikrogramman annosta) tai kerta-annoksen beklometasonidipropionaattia (kloorifluorihiiilivety) (neljä 250 mikrogramman annosta) ja formoterolia (HFA) (neljä 6 mikrogramman annosta), beklometasonidipropionaatin pääasiallisen metaboliitin (beklometasoni-17-monopropionaatin) AUC-arvo oli 35 % ja plasman huippupitoisuus oli 19 % pienempi kiinteäannoksisen yhdistelmävalmisteen yhteydessä kuin käytettäessä vähemmän hienojakoista beklometasonidipropionaattivalmistetta (kloorifluorihiiilivety). Imeytyminen oli sitä vastoin nopeampaa (0,5 h vs. 2 h) kiinteäannoksisen yhdistelmävalmisteen käytön yhteydessä kuin käytettäessä vähemmän hienojakoista beklometasonidipropionaattivalmistetta (kloorifluorihiiilivety) yksinään. Formoterolin plasman huippupitoisuus oli samankaltainen kiinteäannoksisen tai vapaa-annoksisen yhdistelmän annon jälkeen, ja systeeminen altistus oli hieman suurempi Innovair-valmisteen annon jälkeen kuin vapaa-annoksisen yhdistelmän käytön jälkeen.

Beklometasonidipropionaatin ja formoterolin välillä ei osoitettu farmakokineettisiä eikä farmakodynaamisia (systeemisiä) yhteisvaikutuksia.

AeroChamber Plus<sup>®</sup>-tilajatkkeen käyttö lisäsi terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa keuhkoihin kulkeutuneen beklometasonidipropionaatin aktiivisen metaboliitin beklometasoni-17-monopropionaatin määrää 41 %:lla ja formoterolin määrää 45 %:lla tavanomaiseen antolaitteeseen verrattuna. Formoterolin systeeminen kokonaisaltistus ei muuttunut, beklometasoni-17-monopropionaatin väheni 10 %:lla ja muuttumattoman beklometasonidipropionaatin systeeminen kokonaisaltistus suureni.

Hoitotasapainossa olevaa keuhkoastaumatauti sairastavilla potilailla, terveillä vapaaehtoisilla ja astmapotilailla tehty keuhkodepositiotutkimus osoitti, että keskimäärin 33 % nimellisannoksesta

kulkeutui keuhkohtaumatautia sairastavien potilaiden keuhkoihin verrattuna 34 %:iin terveillä tutkittavilla ja 31 %:iin astmapotilailla. Beklometasoni-17-monopropionaatin ja formoterolin altistus plasmassa oli verrannollinen kaikissa kolmessa ryhmässä inhalaation jälkeisten 24 tunnin ajan. Kokonaisaltistus beklometasonidipropionaatille oli keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla suurempi verrattuna astmapotilaiden ja terveiden vapaaehtoisten altistukseen.

### **Pediatriset potilaat**

Kerta-annosten farmakokinetiikkaa arvioineessa tutkimuksessa (neljä 100/6 mikrogramman annosta) Innovair-valmisteen ei osoitettu olevan biologisesti samanarvoinen erittäin hienojakoisen beklometasonidipropionaatin ja formoterolin vapaan yhdistelmän kanssa astmaa sairastaville 12–17-vuotiaille nuorille annettaessa. Tulokset olivat samanlaiset Aerochamber Plus<sup>®</sup>-tilajatketta käyttäen ja ilman kyseistä tilajatketta.

Jos tilajatketta ei käytetty, saatavissa oleva tieto viittaa siihen, että inhaloitavan kortikosteroidin huippupitoisuus plasmassa on Innovair-valmistetta käytettäessä matalampi kuin vapaata yhdistelmää käytettäessä (piste-estimaatti beklometasoni-17-monopropionaatin [B17MP]  $C_{\max}$ -arvojen korjattujen geometrinen keskiarvojen suhteelle 84,38 %; 90 % CI: 70,22; 101,38).

Kun Innovair-valmistetta käytettiin tilajatkkeen kanssa, formoterolin huippupitoisuus plasmassa suureni noin 68 %:lla vapaaseen yhdistelmään verrattuna (piste-estimaatti  $C_{\max}$ -arvojen korjattujen geometrinen keskiarvojen suhteelle 168,41; 90 % CI: 138,2; 205,2). Näiden erojen kliinistä merkitystä pitkäaikaiskäytössä ei tunneta.

Formoterolin systeeminen kokonaisaltistus ( $AUC_{0-t}$ ) oli samanarvoinen kuin vapaan yhdistelmän systeeminen kokonaisaltistus riippumatta siitä, käytettiinkö tilajatketta. Beklometasoni-17-monopropionaatin osalta samanarvoisuus osoitettiin vain, kun tilajatketta ei käytetty. Sen sijaan tilajatketta käytettäessä  $AUC_{0-t}$ :n 90 %:n luottamusväli oli hiukan samanarvoisuusväliasteikon ulkopuolella (piste-estimaatti korjattujen geometrinen keskiarvojen suhteelle 89,63 %; CI: 79,93; 100,50).

Kun Innovair-valmistetta käytettiin ilman tilajatketta, nuorten kohdalla beklometasoni-17-monopropionaatin systeeminen kokonaisaltistus ( $AUC_{0-t}$ ) oli matalampi ja vastaavasti formoterolin systeeminen kokonaisaltistus ( $AUC_{0-t}$ ) oli samanarvoinen kuin aikuisilla todetut arvot. Tämän lisäksi molempien yhdisteiden keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa ( $C_{\max}$ ) olivat nuorten kohdalla matalammat kuin aikuisilla todetut arvot.

Kerta-annosten farmakokinetiikka arvioineessa tutkimuksessa, jossa astmaa sairastaville 5–11-vuotiaille lapsille annettiin pediatrisille potilailla tarkoitettua Innovair 50/6 mikrogrammaa/annos -tutkimusvalmistetta Aerochamber Plus<sup>®</sup>-tilajatkkeen kautta, Innovair-valmisteen ei osoitettu olevan biologisesti samanarvoinen beklometasonidipropionaatin ja formoterolin vapaan yhdistelmän kanssa. Tutkimustulokset osoittavat, että inhaloitavan kortikosteroidin  $AUC_{0-t}$ -arvo ja huippupitoisuus plasmassa olivat Innovair 50/6 -valmistetta käytettäessä matalammat kuin vapaata yhdistelmää käytettäessä (piste-estimaatti beklometasoni-17-monopropionaatin  $AUC_{0-t}$ -arvojen korjattujen geometrinen keskiarvojen suhteelle 81 %; 90 % CI: 69,7; 94,8; ja  $C_{\max}$ -arvojen korjattujen geometrinen keskiarvojen suhteelle 82 %; 90 % CI: 70,1; 94,7). Formoterolin systeeminen kokonaisaltistus ( $AUC_{0-t}$ ) oli samanarvoinen kuin vapaan yhdistelmän systeeminen kokonaisaltistus. Sen sijaan  $C_{\max}$ -arvo oli Innovair 50/6 -valmistetta käytettäessä hiukan matalampi kuin vapaata yhdistelmää käytettäessä (piste-estimaatti korjattujen geometrinen keskiarvojen suhteelle 92 %; 90 % CI: 78; 108).

### **Beklometasonidipropionaatti**

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

#### Imeytyminen, jakautuminen ja biotransformaatio

Inhaloitu beklometasonidipropionaatti imeytyy nopeasti keuhkoista. Ennen imeytymistä se muuntuu useimmissa kudoksissa esiintyvän esteraasientsyymien välityksellä laajasti aktiiviseksi metaboliitiksi,

beklometasoni-17-monopropionaatiksi. Aktiivisen metaboliitin systeeminen hyötyosuus on seurausta imeytymisestä keuhkoista (36 %) ja niellyn annoksen jälkeen imeytymisestä ruoansulatuselimistöstä. Niellyn beklometasonidipropionaatin hyötyosuus on kuitenkin merkityksettömän pieni. Presysteemisen beklometasoni-17-monopropionaatiksi muuntumisen seurauksena 41 % annoksesta imeytyy aktiivisena metaboliittina.

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

### Eliminaatio

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

### Erityispotilasryhmät

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

## **Formoteroli**

### Imeytyminen ja jakautuminen

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

### Biotransformaatio

Formoteroli metaboloituu laajasti, ja tärkein metaboliareitti on suora konjugoituminen fenolihydroksyyliyhdyntien avulla. Glukuronidihappokonjugaatti on inaktiivinen. Toinen tärkeä metaboliareitti on O-demetylaatio, jonka jälkeen tapahtuu konjugoituminen fenoli-2'-hydroksyyliyhdyntien 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 inhalaation jälkeen kumulatiivinen erittyminen virtsan kautta suurenee lineaarisesti annoksilla 12–96 µg. Annoksesta erittyi muuttumattomana keskimäärin 8 % ja kokonaisformoteroliannoksesta 25 %. Plasmassa esiintyvien



pitoisuuksien mittaukset osoittivat, että 12 terveen vapaaehtoisen otettua inhalaationa kerta-annoksen 120 µg, keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli 10 tuntia. Virtsaan erittyneestä muuttumattomasta lääkeaineesta 40 % oli (R,R)-enantiomeeria ja 60 % (S,S)-enantiomeeria. Näiden kahden enantiomeerin suhteellinen osuus pysyi muuttumattomana tutkittujen annosten yhteydessä eikä näyttöä ollut siitä, että toinen enantiomeeri kumuloituisi suhteellisesti enemmän kuin toinen toistuvan annon jälkeen.

Kun valmistetta annettiin terveille vapaaehtoisille suun kautta (40–80 µg), 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.

#### Erytispotilasryhmät

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Norfluraani (HFA-134a)  
Etanoli, vedetön  
Suolahappo

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

21 kuukautta.

## **6.4 Säilytys**

120 annoksen tai 180 annoksen yksittäispakkaus:

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

Valmisteen apteekista potilaalle toimittamisen jälkeen:  
Säilytä alle 25 °C enintään 3 kuukautta.

120 annoksen kaksoispakkaus:

Ennen käyttöä:

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ensimmäisen käyttökerran jälkeen: Säilytä alle 25 °C enintään 3 kuukautta.

Säiliö sisältää paineistettua nestettä. Ei saa altistaa 50 °C ylittävälle lämpötiloille. Säiliötä ei saa puhkaista.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

Inhalaationeste on pakattu paineistettuun alumiinisäiliöön, joka on suljettu annoksen mittaavalla venttiilillä. Venttiiliin on kiinnitetty polypropeenimuovinen annostelija ja siihen kiinnitettävä suukappale, joka on varustettu muovisella suojuksella.

Yksi pakkaus sisältää:

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

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Aptekeille:

Merkitse pakkaukseen päivämäärä, jolloin valmiste on toimitettu potilaalle.

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

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A  
43122 Parma  
Italia

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

24254

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:13.8.2008

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.03.2020