

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Innovair nexthaler 100 mikrog/6 mikrog/inhalaatio, inhalaatiojauhe

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi mitattu 10 mg:n annos inhalaatiojauhetta sisältää:

100 mikrogrammaa vedetöntä beklometasonidipropionaattia ja 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia.

Tämä vastaa potilaan saamaa annosta (annos joka lähtee suukappaleesta) 81,9 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ja 5,0 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

yksi inhalaatio sisältää 9,9 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe.

Moniannosinhalaattori sisältää valkoista tai melkein valkoista jauhetta.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Astma

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.

##### Keuhkohtaumatauti

Vaikea-asteisen keuhkohtaumataudin (FEV<sub>1</sub> < 50 % viitearvosta) oireenmukainen hoito potilailla, joilla on ollut aiempia toistuvia pahenemisjaksoja ja joilla on merkittäviä oireita säännöllisestä pitkävaikutteisesta keuhkoputkia avaavasta lääkähoidosta huolimatta.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Innovair nexthaler on tarkoitettu inhalaatioon.

## ASTMA

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. Annosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa, jos potilas siirtyy **Innovair**-inhalaattiosumutteesta Innovair nexthaler -inhalaatiojauheen käyttöön.

Valmisteen kaksi hoitotapaa:

- A. Ylläpitohoito:** Innovair nexthaler-valmistetta käytetään säännölliseen ylläpitohoitoon erillisen nopeavaikutteisen tarvittaessa käytettävän keuhkoputkia avaavan lääkkeen kanssa.
- B. Ylläpitohoito ja käyttö tarvittaessa:** Innovair nexthaler -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 nexthaler-valmistetta ja lisäksi tarvittaessa Innovair nexthaler-valmistetta astmaoireisiin. Potilasta on neuvottava pitämään Innovair nexthaler aina saatavilla astmaoireiden varalta.

Innovair nexthaler -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 nexthaler-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 nexthaler -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Turvallisuussyistä Innovair nexthaler -valmistetta ei pidä käyttää 5–11-vuotiaiden lasten hoidossa. Yhteenveto tästä ikäryhmästä saatavilla olevista tiedoista on esitetty kohdissa 5.1 ja 5.2. Tämänhetkiset kliiniset tiedot 12–17-vuotiaiden nuorten hoidosta on esitetty kohdissa 4.8 ja 5.1, mutta annossuosituksia ei voida antaa.**

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

## **KEUHKOAHTAUMATAUTI**

### ***Annossuositus vähintään 18-vuotiaille aikuisille:***

Kaksi inhalaatiota kaksi kertaa vuorokaudessa.

### ***Erityiset potilasryhmät:***

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

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

### ***Antotapa***

Nexthaler toimii sisäänhengityksen voimalla. Keskipaikeaa ja vaikeaa astmaa tai keuhkohtaumatauti 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. Ohjeet on ilmoitettu tiedoksi lääkkeen määrääjälle kohdassa alla.

Annoksien lukumäärä kuoren annosikkunassa ei pienene kannen sulkeutuessa, jos potilas ei ole saanut inhaloitua inhalaattorin kautta.

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

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

## **INNOVAIR NEXTHALER-INHALAATTORIN KÄYTTÖOHJEET**

Innovair Nexthaleria on saatavilla kahta eri inhalaatiokokoa:

- inhalaattori joka sisältää 120 inhalaatiota
- inhalaattori joka sisältää 180 inhalaatiota

## A. Pakkauksen sisältö

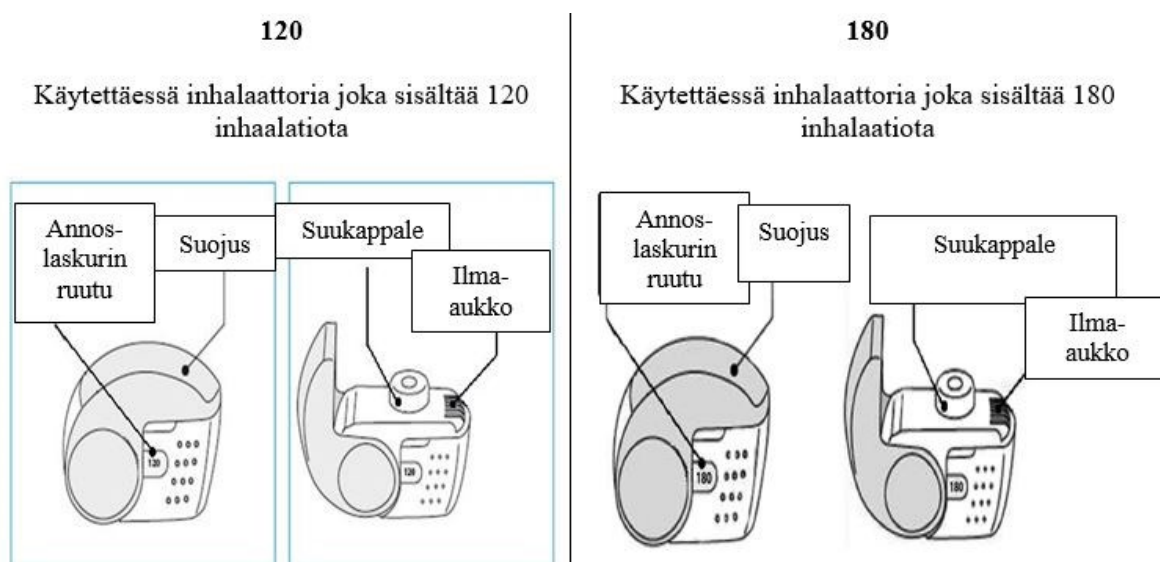
Lisätietoa tämän pakkauksen sisällöstä, katso kappale 6.5.

**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, inhalo, 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.

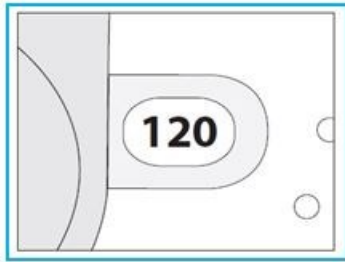
- Jos inhalaattori näyttää rikkoutuneelta tai vaurioituneelta, palauta se paikkaan, josta sait sen, ja hanki uusi.

### 3. Tarkista annoslascurin ruutu. Jos inhalaattori on vielä käyttämätön, ruudussa näkyvä lukema on 120 tai 180.

- Älä käytä uutta inhalaattoria, jos lukema on pienempi kuin 120 tai 180. Palauta inhalaattori paikkaan, josta sait sen, ja hanki uusi.

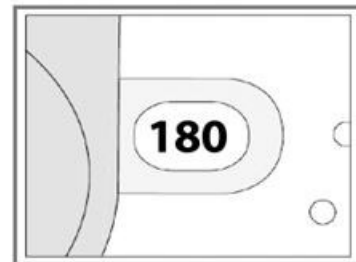
120

Käytettäessä inhalaattoria joka sisältää 120 inhalaatiota



180

Käytettäessä inhalaattoria joka sisältää 180 inhalaatiota



### E. Näin käytät nexthaler -inhalaattoria

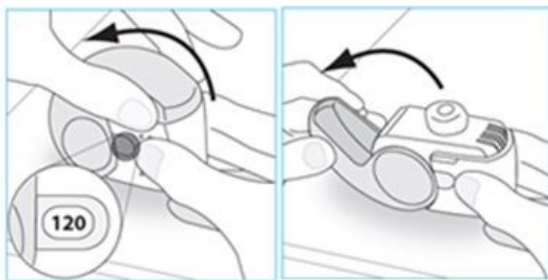
- Jos et ole varma oletko saanut oikean annoksen, ota yhteys apteekkihenkilökuntaan tai lääkäriin.
- Jos et ole varma onko annoslaskuri liikkunut yhden inhalaation jälkeen, odota kunnes on seuraavan annoksesi aika ja ota se normaalisti. Älä ota ylimääräistä annosta.

#### E.1. Avaaminen

1. Pidä inhalaattoria pystyasennossa.
2. Tarkista jäljellä olevien annosten lukumäärä: jos lukema on 1–120 tai 1–180, annoksia on jäljellä.
  - Jos annoslaskurin ruudussa näkyvä lukema on 0, annoksia ei ole jäljellä. Hävitä inhalaattori ja hanki uusi.
3. Avaa suojuksen kokonaan.

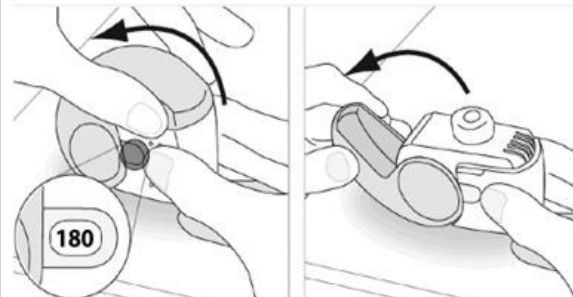
120

Käytettäessä inhalaattoria joka sisältää 120 inhalaatiota



180

Käytettäessä inhalaattoria joka sisältää 180 inhalaatiota



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.

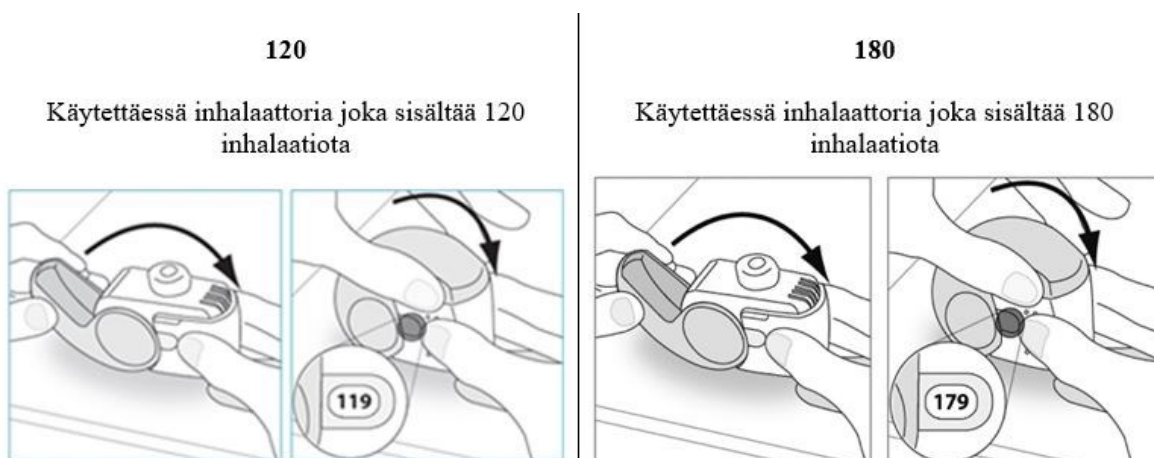
- Saatat tuntea suussasi aineen maun, kun otat annoksen.
- Saatat kuulla tai tuntea naksahduksen, kun otat annoksen.
- **Älä** hengitä sisään nenän kautta.
- **Älä** ota inhalaattoria suustasi inhalaation aikana.



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 paperiptyyhkeellä 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 beklometasonidipropionaatille, formoterolifumaraattidihydraatille 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.

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

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

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

#### 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.

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 inhaloii 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.



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

Valmiste sisältää laktoosia. Laktoosi sisältää pieniä määriä maitoproteiineja, jotka voivat aiheuttaa allergisen reaktion. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### Näköhäiriö

Systemisesti 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 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 (myös silmätippojen) käyttöä. Jos beetasalpaajia joudutaan pakottavista syistä käyttämään, formoterolin vaikutus vähenee tai kumoutuu. Muiden beeta-adrenergisten lääkeaineiden samanaikaisella käytöllä saattaa 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, 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 hiilivetyyhdisteillä.

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 digitalisglykosideilla.

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

#### ***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).

#### ***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 suolakihalkiota ja kohdunsisäisen kehityksen hidastumista. Koska beeta<sub>2</sub>-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 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.

### **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 nexthalerilla tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa vapinaa ilmeni vain käytettäessä suurimpia annoksia (2 inhalaatiota kaksi kertaa vuorokaudessa), tavallisimmin hoidon alussa, ja se oli voimakkuudeltaan lievää. Yksikään potilas ei keskeyttänyt tutkimusta vapinan takia.

#### Astmaatikoille tehtyjen kliinisten tutkimusten tulokset

Innovair nexthalerin 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 nexthaleria annettiin tässä valmisteyhteenvedossa suositelluilla annoksilla 8–12 viikon ajan. Innovair nexthalerilla 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 kandidaasi	Melko harvinainen
	Keuhkokuume (keuhkohtaumatautipotilailla)	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypertriglyseridemia	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masennus,	Tuntematon

	aggressiivisuus, käytöshäiriöt (erityisesti lapsilla)	
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 kandidaasi, dysfonia, kurkun ärsytys, ärtyneisyys, virtsan vapaan kortisolin pitoisuuden 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 ja keuhkokuume. Makuhäiriöitä on toisinaan raportoitu inhaloitavan kortikosteroidihoidon yhteydessä.

Kohdassa 4.4 on esitetty toimenpiteitä, joilla voi vähentää suun sieni-infektioiden, suun kandidaasin 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 nexthaleria on käytetty terapeuttisilla annoksilla, mutta joita havaitaan tyypillisesti beeta<sub>2</sub>-agonistien (kuten formoterolin) käytön yhteydessä, ovat sydämentykytys, eteisvärinä, kammoliisällyönnit, 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).

### ***Pediatriset potilaat***

Saatavilla olevat farmakokineettiset tiedot eivät tue Innovair nexthaler -valmisteen turvallisuutta 5-11-vuotiaiden lasten hoidossa. Innovair nexthalerin turvallisuudesta 12–17-vuotiaiden nuorten hoidossa on vain vähän kliinistä tietoa (ks. kohdat 4.2, 5.1 ja 5.2). Kaksitoista viikkoa kestäneessä aikuisilla ja nuorilla tehdyssä satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa 162:lle keskivaiketta tai vaikeaa astmaa sairastavalle 12–17-vuotiaalle nuorelle annettiin joko Innovair nexthaleria tai vastaavaa inhalaatiosumutetta, 1 tai 2 inhalaatiota kaksi kertaa vuorokaudessa. Nuorilla ja aikuisilla ilmenneiden haittavaikutusten yleisyydessä, tyypissä ja vaikeusasteessa ei ollut eroja.

### 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 400 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 enintään kaksitoista kumulatiivista sumutuskertaa (beklometasonidipropionaatin kokonaisannos 1200 mikrogrammaa, formoteroliannos 72 mikrogrammaa). Kumulatiivinen hoito ei aiheuttanut poikkeavuuksia peruselintoimintoihin, eikä vakavia tai vaikeita haittavaikutuksia havaittu.

Liialliset formoteroliannokset voivat aiheuttaa beeta<sub>2</sub>-adrenergisten 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.

Innovair nexthaler -valmisteeseen supratherapeuttiset kerta-annokset, jotka ovat sisältäneet beklometasonidipropionaattia enintään 800 mikrogrammaa ja formoterolia 48 mikrogrammaa, ovat olleet yleensä turvallisia ja hyvin siedettyjä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergiset inhalaatiot: formoteroli ja muut obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet.

**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 1,4–1,5 mikrometriä ja johon kaksi komponenttia ovat jakautuneet. Innovair nexthalerin aerosolipartikkelit ovat keskimäärin paljon pienempiä kuin koostumukseltaan vähemmän hienojakoisissa valmisteissa.

Radioaktiivisesti merkityn lääkeaineen jakautumista elimistöön on tutkittu aikuisille astmatikoille tehdyssä tutkimuksessa. Tutkimus osoitti, että suuri osa lääkkeestä (arviolta 42 % nimellisannoksesta) jakautuu keuhkoihin ja että jakautuminen hengitysteihin on tasaista. Lääkeaineen 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 (ks. Kliiniset kokemukset).

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*

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 beeta<sub>2</sub>-adrenerginen agonisti, joka relaxoi 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 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 lääkemuojojen 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 hoitajakson 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 kestävänsisäänajovaiheen ajan inhalaatiosumutetta, joka sisälsi beklometasonidipropionaattia ja formoterolia kiinteänä yhdistelmänä, yhden inhalaation kahdesti vuorokaudessa. Tämän jälkeen potilaat satunnaistettiin saamaan 8 viikon ajan joko sisäänajovaiheessa 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 hoitajakson 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.

Avoimessa 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.

Avoimessa lumevalmisteella tehdyssä lisätutkimuksessa osoitettiin nexthaler-inhalaattoria käyttäen mitattua sisäänhengityksen profiilia arvioimalla, että lievää, keskivaikeaa ja vaikeaa keuhkohtaumatautia sairastaneet potilaat pystyivät toiminnallisesta rajoituksestaan huolimatta aktivoimaan inhalaattorin ja käyttämään sitä tehokkaasti.

### ***Pediatriset potilaat***

Innovair nexthaler -valmisteen käytöstä 5–11-vuotiaiden lasten hoidossa on saatavilla hyvin niukasti kliinistä tietoa. Verrattuna yhtä suureen annokseen markkinoilla olevia, vedetöntä beklometasonidipropionaattia (BDP) ja formoterolia (FF) erikseen (ei yhdistelmänä) sisältäviä valmisteita, kerta-annos kiinteäannoksista tutkimusvalmistetta, joka sisältää samoja erittäin hienojakoisia vaikuttavia aineita kuin Innovair nexthaler, mutta pienemmällä annosvahvuudella (50 µg BDP ja 6 µg FF), sai aikaan merkittävästi suuremman systeemisen hyötyosuuden molempien vaikuttavien aineiden kohdalla (katso kohta 5.2).

Tähän korkeampaan systeemiseen hyötyosuuteen liittyi tilastollisesti merkitsevä plasman kaliumarvon lasku (piste-estimaatti 0,94; 95 % CI [0,92; 0,96]) sekä keskisykkeen nousu (piste-estimaatti 1,06; 95 % CI [1,01; 1,10]). Lisäksi koeryhmän lapsilla havaittiin kortisolin laskun ja virtsan glukoosiarvojen nousun trendi referenssihoitoon verrattuna.

Nuorten potilaiden osalta saatiin vain niukasti tietoa. Kolme kuukautta kestäneessä satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa 162:lle 12–17-vuotiaalle potilaalle, joilla oli diagnosoitu keskivaikkea tai vaikea astma, annettiin joko Innovair nexthaleria tai vastaavaa inhalaatiosumutetta, 1 tai 2 inhalaatiota kaksi kertaa vuorokaudessa. Annosta edeltävän FEV<sub>1</sub>:n muutos hoidon lopussa oli nuorilla suurempi kuin aikuisilla.

Tiedot käytöstä pediatriisille potilaille, ks. myös kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2.

## 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 metabolia*

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 %).

#### *Erittyminen*

Beklometasonidipropionaatin pääasiallinen eliminaatioreitti on erittyminen polaarisisina 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.

#### *Erityispopulasryhmät*

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 polaarisemmiksi 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 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 satureoidu. Suun kautta annettuna eliminaation puoliintumisaikasi on määritetty 2–3 tuntia. Formoterolin imeytyminen on lineaarista, kun inhaloitu formoterolifumaraattiannos on 12–96 µg.

### *Metabolia*

Formoteroli metaboloituu laajasti, ja tärkein metaboliareitti on suora konjugoituminen fenolihydroksyylieryhmän avulla. Glukuronidihappokonjugaatti on inaktiivinen. Toinen tärkeä metaboliareitti on O-demetylaatio, jonka jälkeen tapahtuu konjugoituminen fenoli-2'-hydroksyylieryhmän 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.

### *Erittyminen*

Jauheinhalaattorista saatavan formoterolikerta-annoksen inhaloinnin jälkeen kumulatiivinen erittyminen virtsan kautta suureni 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 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 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.

### *Erityispotilasryhmät*

*Maksan/munuaisten vajaatoiminta:* formoterolin farmakokinetiikkaa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistössä ei ole tutkittu.

### *Pediatriset potilaat*

Kerta-annoksen farmakokinetiikkaa arvioinneissa tutkimuksissa 5–11-vuotiailla astmaa sairastavilla lapsilla tutkittiin kahta kiinteäannoksista pediatrisille potilaille tarkoitettua tutkimusvalmistetta, jotka sisälsivät samoja erittäin hienojakoisia vaikuttavia aineita kuin Innovair Nexthaler, mutta pienemmillä annosvahvuuksilla (A: 50 µg BDP ja 6 µg FF = 50/6; B: 35 µg BDP ja 4 µg FF = 35/4). Niitä verrattiin yhtä suuriin annoksiin markkinoilla olevia, BDP:tä ja FF:tä erikseen (ei yhdistelmänä) sisältäviä valmisteita. Aktiivihiihdistoa ei ollut käytössä, joten turvallisuuden arvioinnissa käytettiin ainoastaan systeemistä altistusta. Vapaaseen yhdistelmään verrattuna, BDP/FF 50/6 -valmisteella saatiin aikaan suurempi systeeminen altistuminen ( $AUC_0$ ) ja korkeammat huippupitoisuudet ( $C_{max}$ ) kantayhdiste BDP:n, aktiivisen metaboliitin beklometasoni-17-monopropionaatin (B17MP) sekä formoterolin osalta. Vaikka jatkovaiheessa annosta pienennettiin noin 30 %:lla (BDP/FF: 35/4), B17MP:n  $AUC_0$ -arvo säilyi silti merkittävästi korkeampana (piste-estimaatti 152,5; 90 % CI [141,1; 164,8]). Sama havaittiin kantayhdiste BDP:n kohdalla (piste-estimaatti 188,6; 90 % CI [163,8; 217,1]). Formoterolin  $AUC_0$  oli biologista samanarvoisuutta määrittävien viitearvojen sisällä (80–125 %) mutta  $C_{max}$  hieman niiden yläpuolella.

### *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.



Innovair nexthaler -inhalaatiojauheen farmakokinetiikkaa on verrattu vastaavan inhalaatiosumutteen farmakokinetiikkaan. Steroidikomponentin analyysi kohdistui beklometasoni-17-monopropionaattiin, joka on beklometasonidipropionaatin pääasiallinen aktiivinen metaboliitti. Beklometasonidipropionaatin systeeminen imeytyminen ja metabolia oli nopeaa, ja  $C_{max}$  saavutettiin 5 minuuttia annoksen oton jälkeen molemmilla lääkemuo-doilla, mutta se oli suurempi (+ 68 %) Innovair nexthaler -inhalaatiojauheen oton jälkeen. AUCt oli Innovair nexthaler -valmistein inhalaation jälkeen noin kolme kertaa suurempi kuin inhalaatiosumutteen jälkeen. Pääasiallisen metaboliitin, beklometasoni-17-monopropionaatin,  $C_{max}$  oli noin 82 % veren kokonaispitoisuudesta, ja se saavutettiin nexthaler-inhalaation jälkeen keskimäärin 30 minuutin jälkeen ja noin 15 minuutin kuluttua inhalaatiosumutteen jälkeen. Inhalaatiojauheen inhaloinnin jälkeen plasman beklometasoni-17-monopropionaatin pitoisuus oli pienempi ( $C_{max}$  -49 % ja AUCt - 29 %) kuin inhalaatiosumutteen jälkeen. Formoterolin huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) saavutettiin 5 minuutin kuluessa Innovair nexthaler -valmistein inhalaation jälkeen, ja se oli suurempi (+ 47 %) kuin inhalaatiosumutteen oton jälkeen. Kokonaisaltistuksen (AUCt) osalta lääkemuo-dot olivat kuitenkin keskenään verrannollisia. Valmistein suhteellista jakautumista keuhkoihin selvittäneessä tutkimuksessa lääkeaineen imeytyminen ruoansulatuskanavasta estettiin lääkehiilen avulla, ja viitevalmiste (inhalaatiosumute) otettiin hyväksytyin tilajatkkeen (AeroChamber Plus®) kautta. Tässä tutkimusasetelmassa nexthaler ja inhalaatiosumute osoittautuivat samanveroisiksi sekä beklometasoni-17-monopropionaatin että formoterolin AUCt:n osalta (inhalaatiojauhe/inhalaatiosumute-suhde ja 90 %:n luottamusväli sijoittuivat alueelle 80–125%), mutta beklometasoni-17-monopropionaatin  $C_{max}$  oli pienempi (-38 %) nexthaler-inhalaattorista otetun inhalaation jälkeen.

### 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 valmistein 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 suolakihalkiota ja kohdunsisäisen kehityksen hidastumista. Beklometasonidipropionaatin ja formoterolin yhdistelmän käytön yhteydessä havaitut vaikutukset aiheutuivat todennäköisesti beklometasonidipropionaatista. Tällaisia vaikutuksia havaittiin vain suurella systeemillä 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 (joka 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. Yksi inhalaattori sisältää 1,50 tai 2,22 grammaa inhalaatiojauhetta, ja siitä saa 120 tai 180 inhalaatiota. Kukin inhalaattori on pakattu kuumasaumattuun PET/Al/PE- tai PA/Al/PE-suojapussiin (folio).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

### **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**

31698

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.08.2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.06.2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

01.09.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Innovair nexthaler 100 mikrogram/6 mikrogram/inhalation, inhalationspulver

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En uppmätt dos av 10 mg inhalationspulver innehåller:  
100 mikrogram beklometasondipropionat (vattenfritt) och 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.  
Detta motsvarar en avgiven dos (den dos som lämnar munstycket) om 81,9 mikrogram beklometasondipropionat och 5,0 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Hjälpämne med känd effekt:  
varje inhalation innehåller 9,9 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

##### Astma

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 vidbehovsmedicinering 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.

##### Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Symtomatisk behandling av patienter med svår KOL (FEV<sub>1</sub> < 50 % av referensvärdet) och tidigare upprepade exacerbationer och som har signifikanta symtom trots regelbunden behandling med långverkande bronkdilaterare.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Innovair nexthaler är avsedd för inhalation.

##### ASTMA

Innovair nexthaler är inte avsedd för 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 beklometasondipropionathaltiga, inte lika extrafina läkemedel och ska anpassas efter den specifika patientens behov. Patienter som överförs till Innovair nexthaler inhalationspulver från **Innovair** inhalationsspray, lösning behöver dock inte dosjustering.

Det finns två behandlingssätt:

- A. Underhållsbehandling:** Innovair nexthaler används som underhållsbehandling med en separat snabbverkande bronkdilaterare vid behov.
- B. Underhålls- och vidbehovsbehandling:** Innovair nexthaler används som regelbunden underhållsbehandling men även som vidbehovsbehandling av astmasymtom.

#### **A. Underhållsbehandling**

Patienter ska instrueras att alltid ha en separat snabbverkande bronkdilaterare tillgänglig för symtomlindring.

#### ***Rekommenderad dosering för vuxna 18 år och äldre:***

En eller två inhalationer två gånger dagligen.  
Den maximala dygnsdosen är 4 inhalationer.

#### **B. Underhålls- och vidbehovsbehandling**

Patienten tar en daglig underhållsdos av Innovair nexthaler och som tillägg tas Innovair nexthaler vid behov för symtomlindring. Patienter ska instrueras att alltid ha sin Innovair nexthaler tillgänglig för symtomlindring.

Innovair nexthaler underhålls- och vidbehovsbehandling bör särskilt övervägas för patienter med:

- otillfredsställande astmakontroll och som ofta är i behov av symtomlindring
- tidigare episoder av exacerbationer som krävt medicinsk intervention.

Patienter som ofta inhalerar ett stort antal vidbehovsdoser Innovair nexthaler ska följas noggrant med avseende på dosrelaterade biverkningar.

#### ***Rekommenderad dosering för vuxna från 18 års ålder:***

Rekommenderad underhållsdos är 1 inhalation två gånger dagligen (en dos på morgonen och en på kvällen).

Patienter bör ta 1 extra inhalation vid behov för symtomlindring. Ytterligare 1 inhalation bör tas om symtomen kvarstår efter några minuter.

#### **Den maximala dygnsdosen är 8 inhalationer.**

De patienter som behöver symtomlindring flera gånger per dag bör rekommenderas att kontakta läkare. Astman bör utvärderas på nytt och underhållsbehandlingen omvärderas.

### ***Rekommenderad dosering för barn och ungdomar under 18 år:***

**Säkerhet och effekt för Innovair nexthaler för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Innovair nexthaler ska inte ges till barn i åldern 5 till 11 år av säkerhetsmässiga skäl. Tillgängliga data för denna åldersgrupp finns sammanfattat i avsnitt 5.1 och 5.2. Tillgängliga kliniska data för ungdomar i åldern 12 till 17 år finns sammanfattat i avsnitt 4.8 och 5.1, men ingen rekommendation gällande dosering kan ges.**

Patienten ska regelbundet kontrolleras av läkare så att doseringen av Innovair nexthaler förblir optimal och endast ändras enligt läkares rekommendation. Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås. När symtomkontroll bibehålls med den lägsta rekommenderade doseringen kan nästa steg vara ett försök med enbart inhalerad kortikosteroid. Patienten ska instrueras att använda Innovair nexthaler dagligen, även vid symtomfrihet.

### **KRONISKT OBSTRUKTIV LUNGSJUKDOM (KOL)**

#### ***Rekommenderad dosering för vuxna 18 år och äldre:***

Två inhalationer två gånger dagligen.

#### ***Särskilda patientgrupper:***

Dosjustering för äldre är inte nödvändig.

Det finns inga tillgängliga data för behandling med Innovair nexthaler hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 5.2).

#### ***Administreringssätt***

Nexthaler är en inandningsdriven inhalator. Patienter med måttlig till svår astma respektive KOL 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 att underlätta för förskrivaren finns dessa instruktioner 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 före administrering. 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**

Innovair finns tillgängligt i två inhalatorstorlekar:

- en inhalator med 120 inhalationer
- en inhalator med 180 inhalationer

#### **A. Förpackningens innehåll**

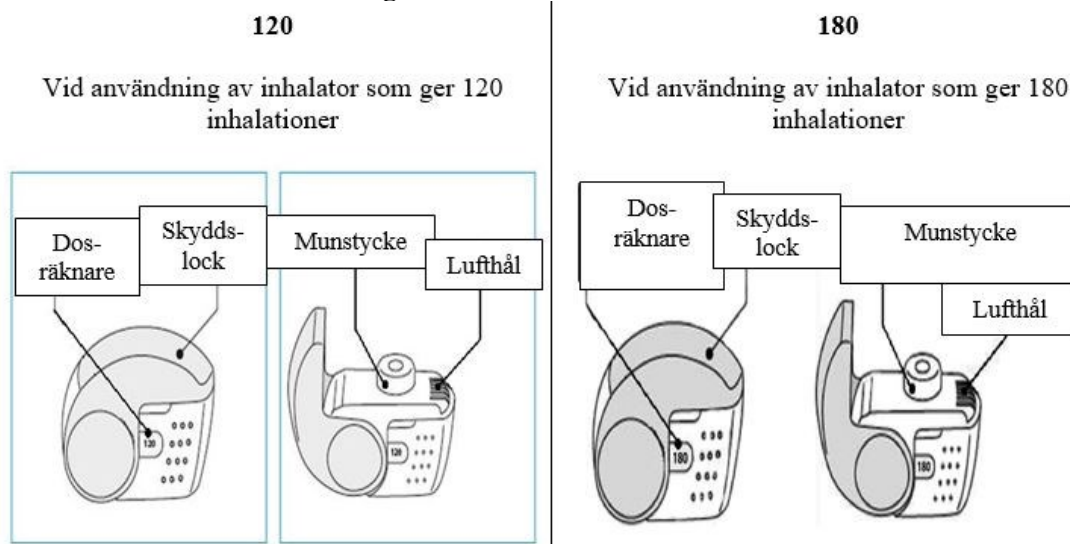
För information om förpackningens innehåll, se avsnitt 6.5.

**Om innehållet i förpackningen avviker mot beskrivningen i 6.5, returnera inhalatorn och byt ut den mot en ny.**

## B. Allmänna varningar och försiktighetsåtgärder

- **Ta inte** ut inhalatorn ur påsen förrän du är redo att börja använda den.
- Använd inhalatorn enligt instruktionerna i denna anvisning.
- 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.

## C. Nexthaler-inhalatorns viktigaste delar



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

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

### 1. Öppna påsen och ta ut inhalatorn ur påsen.

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

### 2. Inspektera inhalatorn.

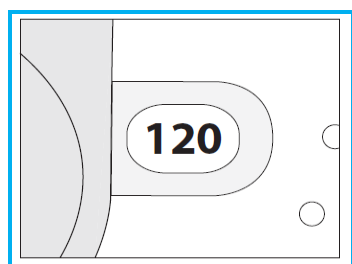
- Om inhalatorn visar tecken på skada eller är trasig, returnera den och byt ut den.

### 3. Kontrollera dosräknaren. Om inhalatorn är oanvänd ska dosräknaren visa 120 eller 180.

- Om siffran är mindre än 120 eller 180 ska du **inte använda** inhalatorn – returnera den och skaffa en ny.

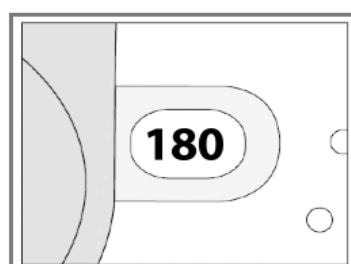
**120**

Vid användning av inhalator som ger 120 inhalationer



**180**

Vid användning av inhalator som ger 180 inhalationer

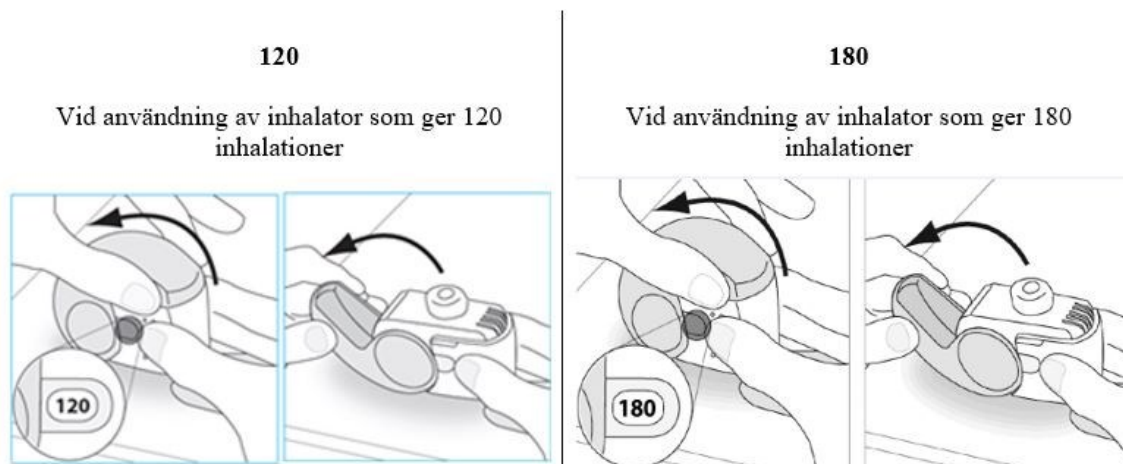


## E. Så här använder du nexthaler-inhalatorn

- Kontakta läkare eller apotekspersonal om du inte är säker 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.

### E.1 Öppna

1. **Håll inhalatorn upprätt.**
2. **Kontrollera antalet återstående doser: om siffran är mellan 1 och 120 eller 180 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 och hållet.**

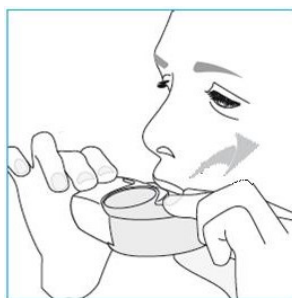


4. **Andas ut så länge som det känns bra före inhalationen.**
  - Andas **inte** ut genom inhalatorn.

### E.2 Inhalera

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

1. **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.
2. **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.

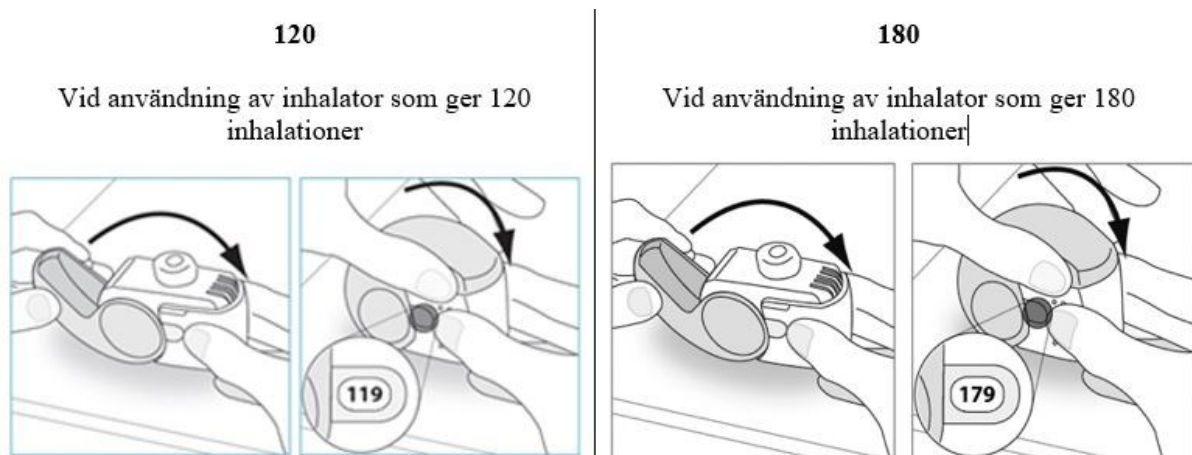


3. **Ta ut inhalatorn ur munnen.**
4. **Håll andan i 5–10 sekunder eller så länge som det känns bra.**
5. **Andas ut långsamt.**
  - Andas **inte** ut genom inhalatorn.



### E.3 Stäng

1. Håll inhalatorn upprätt och stäng skyddslocket helt.
2. Kontrollera att dosräknaren har räknat ner med en.



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

### F. Rengöring

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

### G. Förvaring och kassering

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

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot beklometasondipropionat, formoterolfumaratdihydrat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Om patienten upplever att behandlingen inte ger tillräcklig effekt ska patienten kontakta läkaren. Ökad vidbehovs-användning 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 kortikosteroid 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 väsende 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, antingen Innovair nexthaler (för patienter som använder Innovair nexthaler som underhålls- och vidbehovsbehandling) eller en separat snabbverkande bronkdilaterare (för patienter som endast använder Innovair nexthaler som underhållsbehandling).

Patienten ska påminnas om att dagligen ta Innovair nexthaler enligt ordination även vid symtomfrihet. Vidbehovsdoser med Innovair nexthaler ska tas till följd av astmasymtom, inte som regelbunden förebyggande behandling, t.ex. före ansträngning. För sådan användning bör en separat snabbverkande bronkdilaterare övervägas.

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).

#### Pneumoni hos patienter med KOL

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får kortikosteroider för inhalation. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier.

Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhalede kortikosteroider när det gäller pneumoniriskens storleksordning.

Läkare bör vara fortsatt vaksamma när det gäller möjlig utveckling av pneumoni hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på sådana infektioner överlappar symtomen på KOL-exacerbationer.

Riskfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar nuvarande rökning, hög ålder, lågt kroppsmasseindex (BMI) och allvarlig KOL.

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 systemkontroll 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 beklametasondipropionat 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 kortikosteroid 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 hypertension eller 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<sub>2</sub>-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 candidaninfektion 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 topisk 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 topiska kortikosteroider.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### ***Farmakokinetiska interaktioner***

Beklometasondipropionat genomgår en mycket snabb metabolism via esterasenzym.

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 (inklusive ögondroppar) ska undvikas hos astmapatienter. Om betablockare används i tvingande fall kommer effekten av formoterol att minska eller utebli helt. Samtidig 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 xantin-derivat, 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 hjärtarytmi hos patienter som behandlas med digitalisglykosider.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### ***Fertilitet***

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

##### ***Graviditet***

Det finns inga kliniskt relevanta data från behandling med Innovair nexthaler hos gravida kvinnor.

Djurstudier med beklametasondipropionat 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 fosterutveckling 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 beklametasondipropionat, liksom andra kortikosteroider utsöndras i bröstmjolk.

Det är okänt om formoterol utsöndras i bröstmjolk 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.

#### **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 klinisk studie på 12 veckor med Innovair nexthaler observerades tremor endast vid den högsta doseringen på 2 inhalationer 2 gånger dagligen och förekommer mer 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 bedömdes utifrån aktivt kontrollerade och placebokontrollerade kliniska studier med 719 patienter över 12 års ålder med astma av varierande allvarlighetsgrad som exponerades för läkemedel. Incidensen av biverkningarna härrör från astmapatienter över 12 års ålder

och baseras på säkerhetsdata i två pivotala kliniska studier där Innovair nexthaler 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).

Organklass	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit	Mindre vanliga
	Oral candidainfektion	Mindre vanliga
	Pneumoni (hos KOL-patienter)	Vanliga
Metabolism och nutrition	Hypertriglyceridemi	Mindre vanliga
Psykiska störningar	Psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression, aggression, beteendestörningar (särskilt hos barn).	Ingen känd frekvens
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
	Minskade 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 inhalede administrering av beklometasondipropionat är andra orala svampinfektioner och pneumoni. Smakstörningar har ibland rapporterats vid behandling med inhalede kortikosteroider.

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

Systemiska effekter av inhalede 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 i terapeutiska doser, men som vanligen associeras med administrering av beta<sub>2</sub>-agonister, såsom formoterol, är palpitationer, förmaksflimmer, ventrikulära extrasystoli, takykardarytmi, potentiellt allvarlig hypokalemi och ökning / minskning av blodtrycket. Insomni, yrsel, rastlöshet och oro har ibland rapporterats vid inhalationsbehandling med formoterol. Formoterol kan också inducera muskelkramper 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).

### ***Pediatrisk population***

Tillgängliga farmakokinetiska data stödjer inte säkerheten för Innovair nexthaler hos barn i åldern 5–11 år. Det finns begränsad klinisk information hos ungdomar i åldern 12–17 år (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2). I en 12-veckors randomiserad klinisk studie hos vuxna och ungdomar fick 162 ungdomar i åldrarna 12–17 år med måttlig till svår astma Innovair nexthaler eller motsvarande inhalationsspray, 1 eller 2 inhalationer två gånger dagligen; frekvensen, typen och svårighetsgraden av biverkningar skiljde sig inte åt hos ungdomar jämfört med vuxna.

### **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 400 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).

Inhalerade doser på upp till tolv kumulativa doseringar (totalt 1200 mikrogram beklometasondipropionat och 72 mikrogram formoterol) av inhalationsspray har 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, hjärtklappning, takykardi, ventrikulära arytmier, förlängning av QTc-intervallet, metabolisk acidosis, hypokalemi, hyperglykemi.

Vid överdosering av formoterol är det indicerat med understödjande 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 supersession 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 fortsätta med en dos som är tillräcklig för att kontrollera astman.

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

Enstaka supratherapeutiska doser upp till 800 mikrogram beklometasondipropionat, 48 mikrogram formoterol, administrerade som Innovair nexthaler är i allmänhet säkra och vältolererade.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenergika, inhalationer: formoterol och övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar.

**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 1,4–1,5 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, visade en hög andel av läkemedlet (uppskattad 42 % av den nominella dosen) deponeras i lungan, med en homogen deponering genom luftvägarna. Dessa karaktäristiska egenskaper stödjer användningen av en låg dos kortikosteroid med förbättrade lokala farmakodynamiska effekter, vilka har påvisats vara ekvivalenta med motsvarande inhalationsspray (se *Klinisk erfarenhet*).

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 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>) med minst 250 ml observerades. Det fanns ingen relevant klinisk 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 symtompoäng 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 spirometriska 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 inhalationssprayen. En statistiskt signifikant dosrespons hittades 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 peak expiratoriskt flöde på morgonen (PEF) över hela behandlingsperioden. Efter 8 veckors behandling var det ingen skillnad i det primära effektmåttet mellan de två kombinationsprodukterna, vilka båda var signifikant bättre än beklometasondipropionat i monoterapi. Inga skillnader noterades 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<sub>1</sub> >60 % respektive ≤60 % av det förväntade) respektive patienter med måttlig respektive svår KOL (FEV<sub>1</sub> ≥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 ytterligare en öppen placebo-studie demonstrerades det genom att bedöma inspirationsprofilen för patienter med mild, måttlig eller svår KOL via Innovair nexthaler, att dessa oaktat funktionell begränsning kunde effektivt aktivera och använda inhalatorn.

### ***Pediatrisk population***

Det finns väldigt begränsade kliniska data för användningen av Innovair nexthaler hos barn i åldern 5–11 år. Administrering av en singeldos av en fast experimentell dosformulering innehållande samma extrafina aktiva innehållsämnen som Innovair nexthaler, men med en lägre styrka (50 µg BPD och 6 µg FF), i jämförelse med en ekvivalent dos av fri kombination med godkända produkter



innehållande beklometasondipropionat (vattenfritt) (BDP) och formoterol (FF), resulterade i en märkbart högre systemisk biotillgänglighet för båda komponenterna (se avsnitt 5.2). Den högre systemiska biotillgängligheten var associerad med en statistiskt signifikant minskning av kalium i plasma (punktskattning 0,94, 95 % KI [0,92; 0,96]) och ökning av tidsgenomsnittliga hjärtfrekvensen (punktskattning 1,06, 95 % KI [1,01;1,10]). Dessutom observerades en tendens av kortisolminskning och ökning av uringlukosvärden hos barn i testgruppen jämfört med referensbehandlingen.

Hos ungdomar erhöles endast begränsad information. I en 3-månaders randomiserad klinisk studie fick 162 försökspersoner i åldern 12–17 år med en diagnos av måttlig till svår astma antingen Innovair nexthaler eller motsvarande inhalationsspray, 1 eller 2 inhalationer två gånger dagligen. Förändringen i predos FEV1 var större hos ungdomar än hos vuxna vid behandlingens slut. Se även avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2 för information om pediatrik användning.

## 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 esterasenzym 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 plasma clearance (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 elimineras huvudsakligen via faeces, till största delen som polära metaboliter. Den renala elimineringen av beklometasondipropionat och dess metaboliter är försumbar. De terminala halveringstiderna för eliminering 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 esterasenzym som finns i tarmvätska, serum, lungor och lever, varvid de mer polära produkterna beklometason-21-monopropionat, beklometason-17-monopropionat och beklometason bildas, förväntas inte nedsett 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 nedsett njurfunktion.

## **Formoterol**

### *Absorption och distribution*

Efter inhalation absorberas formoterol från både lungor och magtarmkanal. Fraktionen inhaled 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 µg formoterolfumarat.

### *Metabolism*

Formoterol metaboliseras till stor del och den viktigaste metaboliseringsvägen medför direkt konjugering vid fenol-hydroxyl-gruppen. Glukuronidsyrakonjugatet är inaktivt. En annan viktig metaboliseringsväg 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 µg. 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 µg 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 av de två enantiomererna förblev konstant för det studerade doseringsintervallet och det visades ingen relativ ackumulering av den ena eller andra enantiomeren efter upprepad dosering. Efter oral administrering (40 till 80 µg) 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.

### *Pediatrik population*

I farmakokinetiska singeldosstudier hos astmatiska barn i åldrarna 5 till 11 år, jämfördes två pediatrika experimentella fastdos-formuleringar innehållande samma extrafina aktiva innehållsämnen som Innovair nexthaler, men med lägre dosstyrka (A: 50 µg BDP och 6 µg FF = 50/6; B: 35 µg BDP och 4 µg FF = 35/4), med ekvivalenta doser av fri kombination med produkter innehållande BDP och FF. På grund av avsaknad av block med aktivt kol användes endast systemisk exponering som mått på att fastställa säkerheten. Jämfört med den fria kombinationen resulterade BDP/FF 50/6 i en högre systemisk exponering (AUC<sub>0t</sub>) och högsta koncentrationen (C<sub>max</sub>) av alla tre analyterna, modersubstansen BDP, den aktiva metaboliten beklometason-17-monopropionat (B17MP) och formoterol. Efterföljande minskning av dosens styrka med 30 % till BDP/FF 35/4 resulterade fortfarande i påtagligt högre AUC<sub>0t</sub> av B17MP (punktskattning 152,5, 90 % KI [141,1 164,8]) och modersubstansen BDP (punktskattning 188,6, 90 % KI [163,8 217,1]). AUC<sub>0t</sub> för formoterol var inom och C<sub>max</sub> något över bioekvivalensintervallet 80–125 %.

### **Klinisk erfarenhet**

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

Farmakokinetiken för Innovair nexthaler inhalationspulver har jämförts med motsvarande inhalationsspray. Analysen av steroidkomponenten fokuserade på beklometason-17-monopropionat, som är den huvudsakliga aktiva metaboliten av beklometasondipropionat.

Systemisk absorption och metabolism av beklometasondipropionat var snabb och  $C_{max}$  uppnåddes 5 min efter doseringen för bägge behandlingarna men var högre (+68 %) med Innovair nexthaler inhalationspulver.  $AUC_t$  var ungefär 3 gånger högre efter inandning av Innovair nexthaler genom inhalatorn jämfört med inhalationssprayen. Den huvudsakliga aktiva metaboliten beklometason-17-monopropionat som representerar cirka 82 % av den totala blodnivån uppnådde  $C_{max}$  i genomsnitt efter 30 min och 15 min med nexthaler och inhalationssprayen. Plasmakoncentrationen av beklometason-17-monopropionat var lägre ( $C_{max}$  -49 % och  $AUC_t$  -29 %) efter inhalation av inhalationspulvret än med inhalationssprayen. Efter inhalation av Innovair nexthaler uppnåddes toppkoncentrationen ( $C_{max}$ ) av formoterol inom 5 minuter och var högre (+47 %) för inhalationspulvret, medan den totala exponeringen ( $AUC_t$ ) var jämförbar i de båda behandlingar.

I en studie undersöktes den relativa depositionen i lungorna genom att använda en så kallad ”kolblockad” för att utesluta läkemedelsabsorption från magtarmkanalen samt genom att administrera referensprodukten (inhalationsspray) med en godkänd andningsbehållare (AeroChamber Plus®). I detta upplägg visade sig nexthaler och inhalationsspray vara ekvivalenta för  $AUC_t$  för både beklometason-17-monopropionat och formoterol (förhållandet inhalationspulver/inhalationsspray, 90 % konfidensintervall var inom 80-125 %);  $C_{max}$  av beklometason-17-monopropionat var emellertid lägre (-38 %) efter inhalation från nexthaler.

### 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 gomsfalt 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 förlossning visats i djurstudier, effekter som är associerade till den kända tokolytiska effekten av  $\beta_2$ -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 innehåller 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, fyllda med antingen 1,50 g eller 2,22 g inhalationspulver för att ge 120 inhalationer respektive 180 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**

31698

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

Datum för det första godkännandet: 07.08.2014

Datum för den senaste förnyelsen: 21.06.2017

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

01.09.2022