

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Innovair nexthaler 100 mikrogram/6 mikrogram per 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 inhalatorn) om 81,9 mikrogram beklometasondipropionat (vattenfritt) och 5,0 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Hjälpämnen med känd effekt:
Varje inhalation innehåller 9,9 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, 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 bronkialastma, när kombinationsbehandling (inhalationssteroid och långverkande beta₂-agonist) är lämplig för:

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och behovsmedicinering med inhalerad snabbverkande beta₂-agonist eller
- patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande beta₂-agonist.

Innovair Nexthaler är indicerat för vuxna patienter.

KOL

Symtomatisk behandling av patienter med svår KOL (FEV₁ < 50% av förväntat normalvärde) och tidigare upprepade exacerbationer och som har signifikanta symtom trots regelbunden behandling med långverkande bronkdilaterare.

4.2 Dosering och administreringssätt

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, bör lämplig dos av beta₂-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 icke extrafin fördelning av partikelstorlek. När patienter överförs från tidigare behandlingar bör det beaktas att den rekommenderade totala dagliga dosen av beklometasondipropionat för Innovair nexthaler är lägre än för nuvarande beklometasondipropionathaltiga icke-extrafina läkemedel och bör 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 underhållsbehandling men även som vidbehovsbehandling för symtomlindring.

A. Underhållsbehandling

Patienter bör 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 bör 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 bör följas noggrant med avseende på dosrelaterade biverkningar.

Rekommenderad dosering för vuxna från 18 års ålder:

Rekommenderad underhållsdos är 1 inhalation två gånger dagligen (morgon och kväll).

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 söka vård. 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 avsnitten 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 forskrift. 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 inhalationssteroid. Patienten ska instrueras att använda Innovair nexthaler dagligen, även vid symtomfrihet.

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

Patienten bör 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

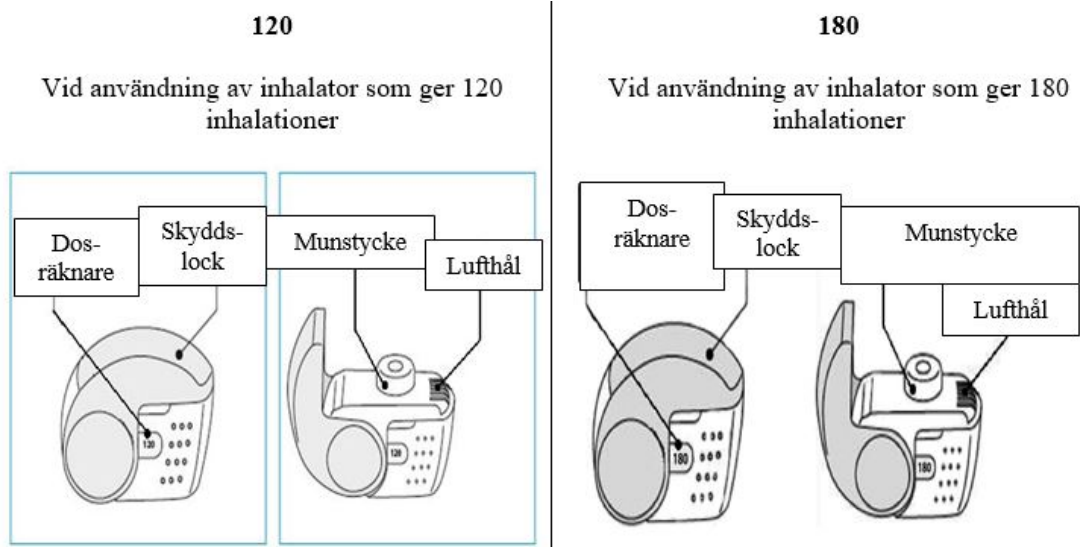
För information om förpackningens innehåll se avsnitt 6.5.

Om innehållet i förpackningen avviker mot beskrivningen i 6.5, returnera inhalatorn till apoteket 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

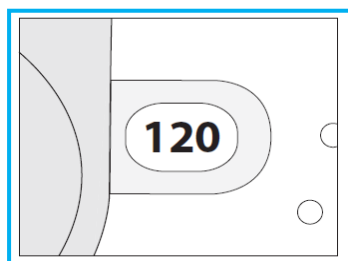


Att ta en dos från nexthaler-inhalatorn kräver endast tre enkla steg: öppna, inhalera och stäng.

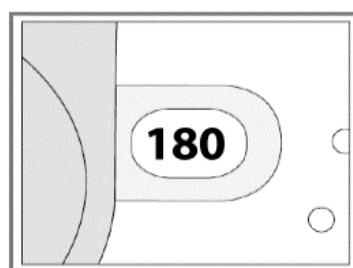
D. Innan du börjar använda en ny nexthaler-inhalator

1. **Öppna påsen och ta ut inhalatorn ur påsen.**
 - o Använd **inte** inhalatorn om förseglingen har brutits eller om påsen är sönder. Returnera inhalatorn till apoteket och byt ut den mot en ny.
 - o Använd etiketten på ytterkartongen för att notera datumet du öppnade påsen.
2. **Inspektera inhalatorn.**
 - o Om inhalatorn visar tecken på skada eller är trasig, returnera den till apoteket och byt ut den.
3. **Kontrollera dosräknaren. Om inhalatorn är oanvänd ska dosräknaren visa "120 eller 180".**
 - o Om siffran är mindre än "120 eller 180" ska du **inte använda** inhalatorn – returnera den till apoteket och skaffa en ny.

120
Vid användning av inhalator som ger 120 inhalationer



180
Vid användning av inhalator som ger 180 inhalationer

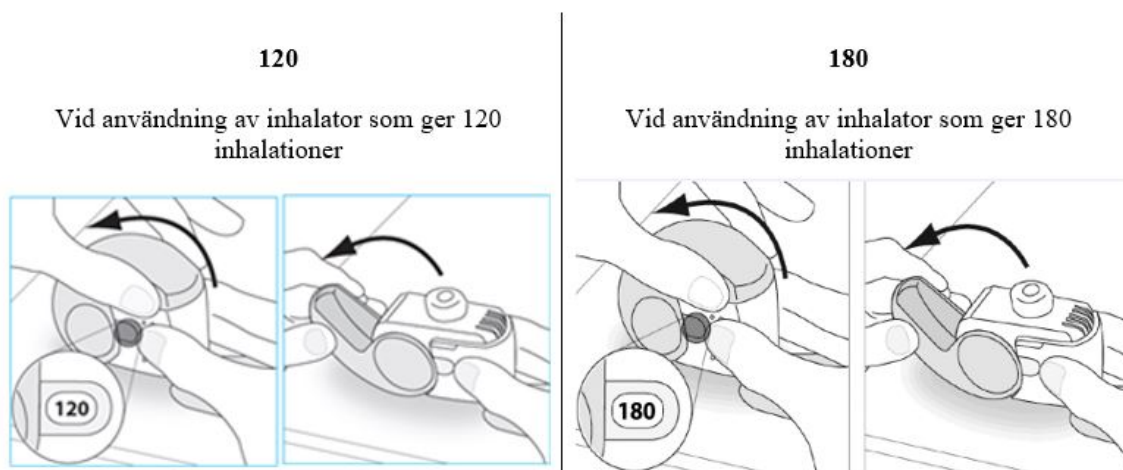


E. Så här använder du nexthaler-inhalatorn

- 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 skyddslocket helt

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.**

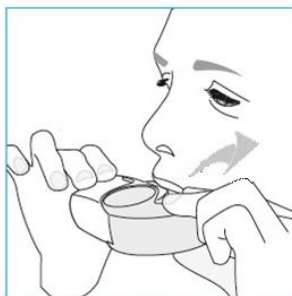


4. **Andas ut så länge som det känns bra före inhalationen.**
 - Andas **inte** ut genom inhalatorn.

E.2. Inhalera

Stå eller sitt upprätt då du inhalerar 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 inhalerar.
 - Du kan höra eller känna ett klick när du tar din dos.
 - Andas **inte** in genom näsan.
 - Avlägsna **inte** inhalatorn från munnen under inhalationen.

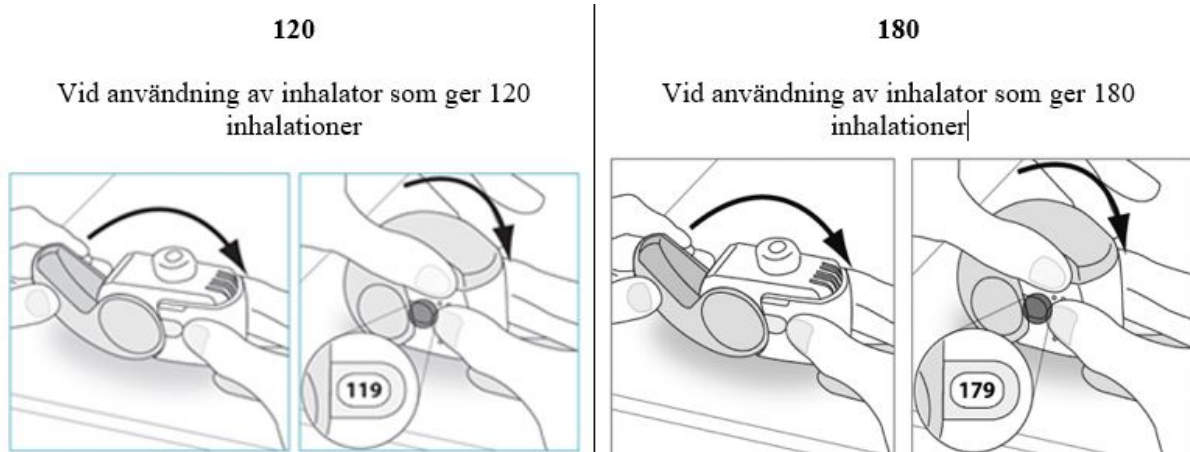


3. **Ta ut inhalatorn ur munnen.**

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.
 - Använd **inte** vatten eller annan vätska för rengöring. Håll den 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 bör inte avslutas abrupt.

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

Om patienten upplever att behandlingen inte ger tillräcklig effekt ska patienten kontakta sjukvården. Ökad vidbehovs-användning av bronkdilatorer 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 peroralt, eller behandling med antibiotika vid misstanke om infektion.

Behandling med Innovair nexthaler ska inte påbörjas under en exacerbation eller vid en markant eller akut försämring av astman. Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med Innovair nexthaler. Patienter ska uppmanas att fortsätta behandlingen men

samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med Innovair nexthaler.

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

Innovair nexthaler är inte avsedd för initial astmabehandling.

Patienten ska instrueras att alltid ha sin snabbverkande bronkdilaterare tillgänglig för behandling av akuta astmaanfall, antingen Innovair nexthaler (för patienter som använder Innovair nexthaler som underhålls- och vid behovsbehandling) eller en separat snabbverkande bronkdilaterare (för patienter som endast använder Innovair nexthaler som underhållsbehandling).

Patienten bör påminnas om att dagligen ta Innovair nexthaler enligt ordination även vid symtomfrihet. Vid behovsdoser 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 bör man överväga en gradvis nedtrappning av dosen Innovair nexthaler. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen av Innovair nexthaler bör 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 peroral 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 beklometasondipropionat löper särskild 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 bör 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 bör uppmärksammas vid akuta och elektiva situationer som kan framkalla stress och lämplig kortikosteroidbehandling bör övervägas.

Omfattningen av binjurefunktionens nedsättning kan kräva rådgivning med specialist före elektiva ingrepp.

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

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

Försiktighet ska även iakttas 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 beta₂-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 bör 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 candidanfektion 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.

Synrubbnings

Synrubbnings kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbnings bör man överväga att remittera patienten 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 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) bör undvikas hos astmapatienter. Om betablockare används i tvingande fall kommer effekten av formoterol att minska eller utebli helt.

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), monoamin oxidas hämmare (MAO-hämmare) och tricykliska antidepressiva kan förlänga QTc-intervallet och öka risken för ventrikulära arytmier.

Dessutom kan L-dopa, L-tyroxin, oxytocin och alkohol orsaka nedsatt hjärttolerans för beta₂-sympatomimetika.

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

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 beta₂-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 från människa. I djurstudier på råttor, associeras höga doser av beklametasondipropionat i kombinationen med en försämrad kvinnlig fertilitet och embryotoxicitet (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Det finns inga kliniskt relevanta data från behandling med Innovair nexthaler hos gravida kvinnor. Djuurstudier 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 gomsplatt och intrauterin tillväxthämning. På grund av de tokolytiska effekterna av beta₂-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 passerar över i bröstmjolk.

Det är okänt om formoterol passerar över 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. Beslut ska fattas huruvida man ska avbryta amning eller att avbryta/avstå från behandling med Innovair nexthaler med beaktande av fördelarna med amning för barnet gentemot 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 biverkan är tremor. I en studie på 12 veckor med Innovair nexthaler observerades tremor endast vid den högsta doseringen på 2 inhalationer 2 gånger dagligen och förekom mer frekvent vid behandlingsstart med mild intensitet. Ingen patient avslutade studien på grund av tremor.

Erfarenheten från kliniska studier hos astmapatienter

Säkerheten av Innovair nexthaler bedömdes utifrån aktiv och placebo-kontrollerade 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 psykiatriska störningar observerades under de kliniska prövningarna med Innovair nexthaler men är inkluderade i tabellen nedan som en potentiell klasseffekt av inhaleda kortikosteroider.

Biverkningar relaterade till beklametasondipropionat 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
	Lättretlig	Mindre vanliga
Undersökningar	Förlängt QTc-intervall	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 QTc-intervall.

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

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

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

Systemiska effekter av inhalerade kortikosteroider (t.ex. beklometasondipropionat) kan framförallt 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 β_2 -agonister såsom formoterol är palpitationer, förmaksflimmer, ventrikulära extrasystoli, takykardarytmi, potentiellt allvarlig hypokalemi och ökning / minskning av blodtrycket. Insomi, yrsel, rastlöshet och oro har ibland rapporterats vid inhalationsbehandling med formoterol. Formoterol kan också inducera muskelkramper, 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 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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).

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

Överdriven dosering av formoterol kan leda till effekter som är typiska för β_2 -adrenerga agonister: illamående, kräkningar, huvudvärk, tremor, somnolens, hjärklappning, takykardi, ventrikulära arytmier, förlängning av QTc-intervallet, metabolisk acidosis, hypokalemi, hyperglykemi.

Vid överdosering av formoterol är det indicerat med understödande och symptomatisk behandling. Allvarliga fall bör 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 bör 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 fortsättas med en dos som är tillräcklig för att kontrollera astman.

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

Enstaka supra-terapeutiska doser upp till 800 mikrogram beklometasondipropionat, 48 mikrogram formoterol, administrerad som Innovair nexthaler är i allmänhet säkert och vältolererat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika, inhalationer,
ATC-kod R03AK08

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Innovair nexthaler innehåller beklometasondipropionat och formoterol i en torr pulverformulering 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 egenskaperna stödjer användningen av en låg dos kortikosteroid med förbättrade lokala farmakodynamiska effekter, vilka visade sig vara ekvivalenta med motsvarande inhalationslösning (se *Klinisk erfarenhet*).

Dessa två aktiva substanser i Innovair nexthaler har olika verkningsmekanism. I likhet med andra kombinationer av inhalationskortikosteroider och β_2 -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 β_2 -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 Innovair inhalationsspray hos måttliga till svåra patienter med 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 inhalede kortikosteroiden mätt på bronkodilation ("prepredos FEV₁"). En kliniskt signifikant förbättring av "prepredos FEV₁" sågs hos 696 patienter med måttlig till svår symptomatisk 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 med minst 250 ml observerades. Det fanns ingen relevant klinisk skillnad i "prepredos FEV₁" mellan Innovair nexthaler inhalationspulver och Innovair inhalationsspray vid endera doseringen. En signifikant dosrespons observerades för morgon PEF. Statistisk signifikans för dosrespons i "predos FEV₁" nåddes inte. Astmakontroll mättes som symptom morgon- respektive kväll och med andelen dagar utan symptom, vilket 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 β_2 -agonisten i Innovair nexthaler. I denna studie uppmättes bronkodilation vid början och upp till 12 timmar efter administrering av singeldoser genom seriella spirometriska utvärderingar av FEV₁ (FEV₁ AUC över åtminstone 80 % av formoterols verkningsstid). Jämfört med placebo, förbättrade Innovair nexthaler givet som en respektive fyra inhalationer signifikant FEV₁ AUC₀₋₁₂. Bägge doseringarna av Innovair nexthaler inhalationspulver var non-inferior i jämförelse med motsvarande dos av Innovair 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. Därefter randomiserades de 755 kontrollerade astmapatienter vidare till en 8 veckors behandling där en grupp fortsatte med Innovair inhalationsspray, en grupp Innovair nexthaler inhalationspulver och den tredje med beklometasondipropionat 100 mikrogram per inhalation inhalationspulver, alla givet som 1 inhalation två gånger dagligen. Det primära målet var förändringen från utgångsvärdet i genomsnittligt peak expiratoriskt flöde på morgonen (PEF) över hela behandlingsperioden. Efter 8 veckors behandling var det ingen skillnad i den primära ändpunkten mellan de två kombinationsinhalatorerna, vilka båda var signifikant bättre än beklometasondipropionat i monoterapi. Inga skillnader noterades mellan de två kombinationsinhalatorerna mätt som symptom i ett frågeformulär på astmakontroll och antalet dagar dagar som ej krävde behandling med snabbverkande läkemedel.

En öppen placebo-studie genomfördes för att verifiera att det inspirationsflödet 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. Den primära ändpunkten 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 (FEV₁ >60 % respektive ≤60 %) respektive patienter med måttlig respektive svår KOL (FEV₁ ≥50 % och <50 % av förväntat) deltog i studien. Alla patienter, oberoende av ålder, sjukdom respektive svårighetsgrad kunde generera tillräckligt inspirationsflöde för att aktivera nexthaler-inhalatorn.

I ytterligare en öppen placebo-studie demonstrerades det genom att bedöma inspirationsprofilen för patienter med mild till 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 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 kortisol-suppression 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 inhalationspray, 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 pro-drug 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 pro-drug.

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 (36 %) 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 är ca 2 % respektive 62 % av den nominella dosen för oförändrat beklometasondipropionat respektive beklometason-17-monopropionat.

Efter intravenös administrering karakteriseras dispositionen av beklometasondipropionat och dess aktiva metabolit av hög plasmaclearance (150 respektive 120 l/h) med en liten distributionsvolym vid steady state för beklometasondipropionat (20 l) och högre vävnadsdistribution för den aktiva metaboliten (424 l).

Plasmaproteinbindningen är medelhög (87 %).

Eliminering

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

Särskilda patientgrupper

Farmakokinetiken för beklometasondipropionat hos patienter med **nedsatt 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 nedsatt leverfunktion påverka farmakokinetiken och säkerhetsprofilen för beklometasondipropionat.

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

Formoterol

Absorption och distribution

Efter inhalation absorberas formoterol från både lungor och magtarmkanal. Fraktionen inhaled dos som sväljs efter administrering med inhalationspulver 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. Glukuronidsyra-konjugatet är inaktivt. Den näst viktigaste metaboliseringsvägen medför O-demetylering följt av konjugering av fenol-2'-hydroxylgruppen. Cytokrom P450-isoenzymen CYP2D6, CYP2C19 och CYP2C9 är involverade i O-demetyleringen av formoterol. Huvuddelen av metabolismen verkar ske i levern. Formoterol hämmar inte CYP450-enzym vid terapeutiskt relevanta koncentrationer.

Eliminering

Kumulativ renal utsöndring av formoterol efter en enstaka inhalation från pulverinhalator ökade linjärt i doseringsintervallet 12-96 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 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 upprepade 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.

Pediatrisk 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 BPD/FF 50/6 i en högre systemisk exponering (AUC_{0t}) och högsta koncentrationen (C_{max}) av alla tre analyterna, modersubstansen BDP, den aktiva metaboliten beklometason-17-monopropionat (B17MP) och formoterol. Efterföljande minskning av dosens styrka med 30% till BPD/FF 35/4 resulterade fortfarande i påtagligt högre AUC_{0t} av B17MP (punktskattning 152,5, 90 % KI [141,1 164,8]) och modersubstansen BPD (punktskattning 188,6, 90% KI [163,8 217,1]). AUC₀ för formoterol var inom och C_{max} 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 mag-tarmkanalen samt anta en godkänd spacer, där AeroChamber Plus® användes som referensprodukt (inhalationsbehållare). I detta upplägg visade sig nexthaler och inhalationsspray vara ekvivalent 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.

Reproduktionsstudier i råttor har visat dosberoende effekter. Närvaro av beklometasondipropionat i höga doser associerades med minskad fertilitet hos honråttor, implantationsförluster och embryofetal toxicitet.

Det är känt att höga doser kortikosteroider till dräktiga djur kan ge upphov till missbildningar vid fosterutvecklingen såsom gomspalt och intrauterin tillväxthämning, det är sannolikt att effekterna som visats med kombination av beklometasondipropionat/formoterol orsakats av beklometasondipropionat. Dessa effekter noterades endast vid hög systemisk exponering för den aktiva metaboliten beklometason-17-monopropionat (200 gånger den förväntade plasmanivån hos patienter). Vidare har förlängd gestation och förlossning visats i djurstudier, effekter som är associerade till den kända tokolytiska effekten av β_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 påsen strax före det första doseringstillfället.

Före öppnande av påsen:

Inga särskilda anvisningar gällande temperatur.

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 1,5 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 (Polyetylentereftalat/Aluminium Polyeten) eller PA/Al/PE (Polyamid/Aluminium/Polyeten). 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

MTnr: 56620

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2017-12-05

Datum för förnyat godkännande: 2022-10-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-02-10