

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inuxair 100 mikrogram/6 mikrogram/inhalasjon inhalasjonspulver.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver oppmålte dose på 10 mg inhalasjonspulver inneholder:

100 mikrogram vannfritt beklometasondipropionat og 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Dette tilsvarer en avgitt dose (dosen som kommer ut av munnstykket) på 81,9 mikrogram vannfritt beklometasondipropionat og 5,0 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver inhalasjon inneholder 9,9 mg laktosemonhydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver.

Multidoseinhalatoren inneholder et hvitt til nesten hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Astma

Inuxair er indisert for regelmessig behandling av astma når det er behov for et kombinasjonspreparat (kortikosteroid til inhalasjon og langtidsvirkende beta₂-agonist):

- til pasienter der inhalasjonskortikosteroider og korttidsvirkende beta₂-agonist til inhalasjon ved behov ikke gir tilstrekkelig kontroll eller
- til pasienter som allerede er tilstrekkelig kontrollert på både inhalasjonskortikosteroider og langtidsvirkende beta₂-agonister.

Inuxair er indisert for voksne pasienter.

KOLS

Symptomatisk behandling av pasienter med alvorlig KOLS (FEV₁ <50 % av forventet verdi) og som har hatt gjentatte eksaserbasjoner, som har vesentlige symptomer på tross av jevnlig bruk av langtidsvirkende bronkodilaterende legemidler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Inuxair skal kun brukes til inhalasjon.

Astma

Inuxair er ikke beregnet for initial behandling av astma. Doseringen av komponentene i Inuxair er individuell og bør tilpasses sykdommens alvorlighetsgrad. Dette bør tas hensyn til, ikke bare ved oppstart av behandlingen med kombinasjonspreparater, men også ved dosejustering. Dersom en enkelt pasient har behov for en annen kombinasjon av doser enn det som er tilgjengelig ved bruk av kombinasjonsinhalatoren, bør inhalatorer med passende doser av beta₂-agonister og/eller kortikosteroider forskrives enkeltvis.

På grunn av fordelingen av de ekstra fine partiklene, må dosen justeres når en pasient bytter til Inuxair inhalasjonspulver fra en formulering uten ekstra fine partikler. Når pasienter skifter fra tidligere

behandling, bør det tas med i betraktningen at anbefalt daglig dose beklometasondipropionat av Inuxair er lavere enn dosen i nåværende beklometasondipropionat produkter som er ikke-ekstra fine, og dosen bør justeres i henhold til hver enkelt pasients behov. Derimot, pasienter som bytter til Inuxair inhalasjonspulver fra Inuxair inhalasjonsaerosol, oppløsning trenger ikke dosejustering.

Det finnes to behandlingsalternativ:

- A. Vedlikeholdsbehandling.** Inuxair tas som regelmessig vedlikeholdsbehandling i tillegg til en separat behovsmedisin med hurtigvirkende bronkodilatator.
- B. Vedlikeholds- og behovsbehandling.** Inuxair tas både som regelmessig vedlikeholdsbehandling og som behovsbehandling ved astmasymptomer.

A. Vedlikeholdsbehandling

Pasienter skal rådes til å ha sin separate hurtigvirkende bronkodilatator tilgjengelig for behovsbehandling til enhver tid.

Anbefalt dosering til voksne 18 år og eldre:

Én eller to inhalasjoner to ganger daglig.
Maksimal dose er 4 inhalasjoner daglig.

B. Vedlikeholds- og behovsbehandling

Pasienten tar sin daglige vedlikeholdsdose av Inuxair, og tar i tillegg Inuxair etter behov ved astmasymptomer. Pasienter skal rådes til å alltid ha Inuxair tilgjengelig for behovsbehandling.

Inuxair vedlikeholds- og behovsbehandling bør spesielt vurderes til pasienter som:

- ikke har fullstendig kontrollert astma og som har behov for behovsbehandling
- tidligere har hatt astmaforverrelser som har krevd medisinsk behandling

Nøye oppfølging av dose-relaterte bivirkninger er nødvendig hos pasienter som hyppig inntar et høyt antall inhalasjoner av Inuxair som behovsbehandling.

Anbefalt dosering til voksne 18 år og eldre:

Den anbefalte behandlingsdosen er 1 inhalasjon to ganger daglig (én inhalasjon på morgenen og én inhalasjon på kvelden).

Pasienter skal ta 1 ytterligere inhalasjon etter behov som respons på symptomer. Hvis symptomer vedvarer etter noen minutter, skal en ytterligere inhalasjon inntas.

Den maksimale daglige dosen er 8 inhalasjoner.

Pasienter som krever hyppig bruk av behovsmedisin daglig skal sterkt oppfordres til å søke medisinsk hjelp. Deres astma bør undersøkes og vedlikeholdsbehandlingen bør revurderes.

Anbefalt dosering til barn og ungdom under 18 år:

Sikkerhet og effekt av Inuxair hos barn og ungdom under 18 år er ikke fastslått. Av sikkerhetsårsaker bør Inuxair ikke brukes av barn i alderen 5-11 år. Tilgjengelig data for denne aldersgruppen er oppsummert i pkt. 5.1 og 5.2. Tilgjengelig kliniske data for ungdom i alderen 12-17 år er oppsummert i pkt. 4.8 og 5.1, men det kan ikke gis anbefalinger på dosering.

Pasienter bør undersøkes regelmessig av lege slik at doseringen av Inuxair holdes optimal og bare endres etter medisinsk anbefaling. Dosen bør titreres til laveste dose som gir effektiv kontroll av symptomene. Når kontroll av symptomene opprettholdes ved laveste anbefalte dose, kan neste skritt være å prøve inhalasjonskortikosteroider alene.

Pasientene bør rådes til å bruke Inuxair hver dag selv når de ikke har symptomer.

KOLS

Anbefalt dosering til voksne 18 år og eldre:

To inhalasjoner to ganger daglig.

Spesielle pasientgrupper:

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos eldre pasienter.

Det er ingen data fra bruk av Inuxair hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Nexthaler er en pustoperert inhalator. Pasienter med moderat og alvorlig astma og KOLS har vist at de kan inhalere sterkt nok til å utløse en full dose fra Nexthaler (se pkt. 5.1). Doselevering av Inuxair med Nexthaler er uavhengig av volumet som pasientene klarer å inhalere ved innpust med en inhalator.

Riktig bruk av Nexthaler inhalator er avgjørende for at behandlingen skal være vellykket. Pasienten bør rådes til å lese pakningsvedlegget nøye og følg instruksjonene for bruk som angitt i pakningsvedlegget. For enkelhets skyld for forskriver er disse instruksjonene gitt nedenfor.

Antallet doser som vises i vinduet på dekselet reduseres ikke ved lukking av lokket hvis pasienten ikke har inhalert gjennom inhalatoren.

Pasienten skal instrueres til å bare åpne inhalatorens deksel når det er nødvendig. I tilfeller der pasienten har åpnet inhalatoren, men ikke inhalert og dekselet er lukket, blir dosen flyttet tilbake til reservoaret med pulver i inhalatoren. Neste dose kan trygt inhaleres.

Pasientene bør skylle munnen, gurgle med vann eller pusse tenner etter inhalasjon (se pkt. 4.4).

BRUKSANVISNING TIL NEXTHALER INHALATOR

Inuxair er tilgjengelig i to inhalatorstørrelser:

- en inhalator som inneholder 120 inhalasjoner
- en inhalator som inneholder 180 inhalasjoner

A. Innhold i pakningen

For informasjon om innholdet i pakningen, se i pkt. 6.5

Dersom innholdet i pakningen ikke er det samme som er beskrevet i pkt. 6.5, skal du levere den tilbake, og få en ny.

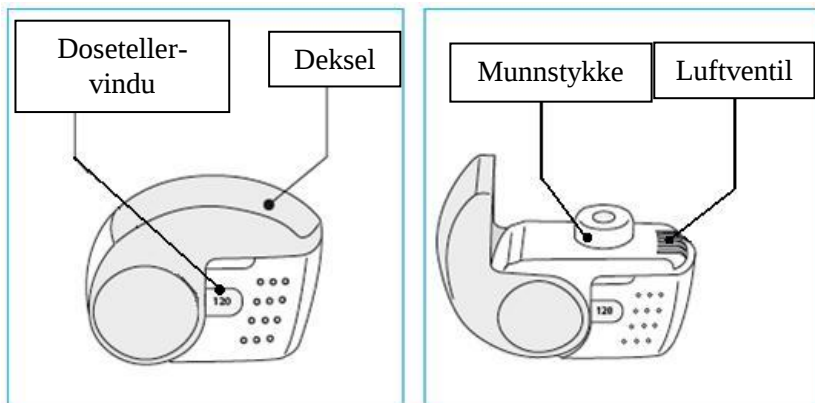
B. Advarsler og forsiktighetsregler

- **Ikke** ta inhalatoren ut av posen hvis du ikke har tenkt å bruke den umiddelbart.
- Bruk inhalatoren kun som beskrevet.
- Ha dekselet lukket inntil du trenger å ta en dose fra inhalatoren.
- Når du ikke bruker inhalatoren, oppbevar den på et rent og tørt sted.
- **Ikke** prøv å ta Nexthaler inhalatoren fra hverandre, uansett årsak.

C. Viktige funksjoner ved din Nexthaler inhalator

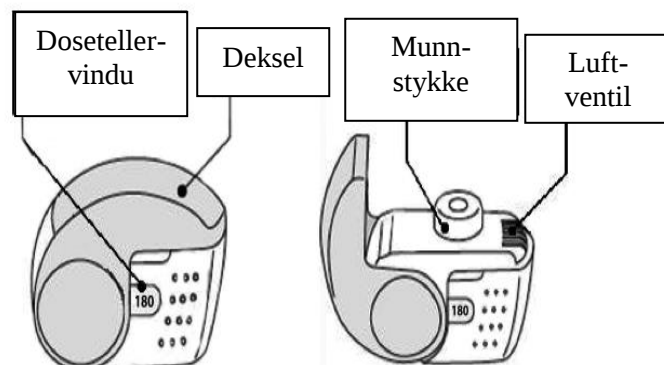
120

Ved bruk av inhalator som inneholder 120 inhalasjoner



180

Ved bruk av inhalator som inneholder 180 inhalasjoner



Å ta en dose fra din Nexthaler inhalator krever bare tre enkle trinn: Åpne, inhaler, lukk.

D. Før du bruker en ny Nexthaler inhalator

1. Åpne posen og ta ut inhalatoren din.

- **Ikke** bruk inhalatoren dersom posen ikke er forseglet eller den er skadet, lever den tilbake og få en ny.
- Bruk etiketten på boksen til å skrive ned datoen da du åpnet posen.

2. Inspisere inhalatoren din.

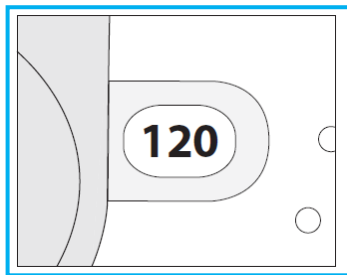
- Hvis inhalatoren ser ødelagt eller skadet ut, lever den tilbake og få en ny.

3. Sjekk doseteller-vinduet. Hvis inhalatoren er helt ny, vil du se "120 eller 180" i doseteller-vinduet.

- **Ikke** bruk en ny inhalator hvis antallet som vises er mindre enn "120 eller 180", lever den tilbake og få en ny.

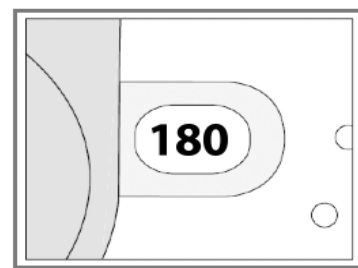
120

Ved bruk av inhalator som inneholder
120 inhalasjoner



180

Ved bruk av inhalator som inneholder
180 inhalasjoner



E. Hvordan bruker du din Nexthaler inhalator

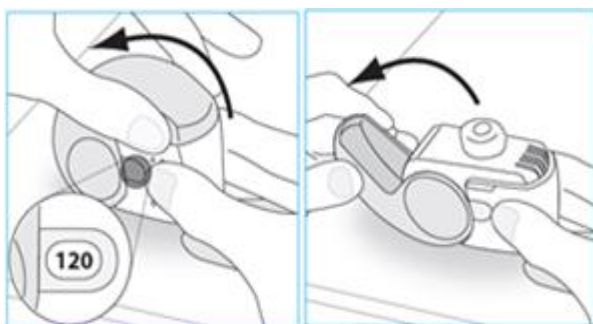
- Dersom du er usikker på om du får i deg dosen korrekt, skal du kontakte apoteket eller legen.
- Dersom du er usikker på om dosetelleren har talt ned etter inhalasjonen, vent til din neste planlagte dose og ta denne som normalt. Du må ikke ta en ekstra dose.

E.1. Åpne

- 1. Hold inhalatoren fast i oppreist stilling.**
- 2. Sjekk antall doser som er igjen: et tall mellom "1" og "120 eller 180" viser at det er doser igjen.**
 - Hvis doseteller-vinduet viser "0" er det ingen doser igjen – kast inhalatoren din og få en ny.
- 3. Åpne dekselet helt.**

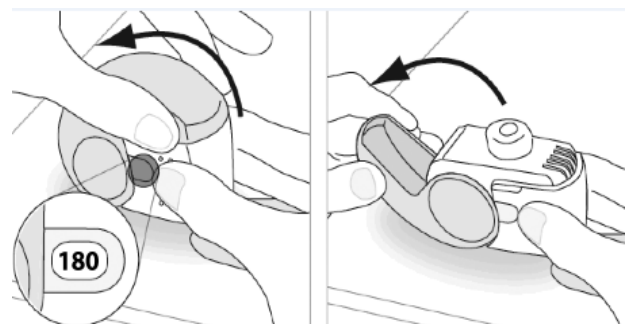
120

Ved bruk av inhalator som inneholder
120 inhalasjoner



180

Ved bruk av inhalator som inneholder
180 inhalasjoner



- 4. Før du inhalerer skal du puste ut så langt det er behagelig.**
 - Ikke pust ut gjennom inhalatoren.

E.2. Inhaler

Når det er mulig, stå eller sett deg opp i oppreist stilling når du inhalerer.

- 1. Løft inhalatoren opp til munnen din og legg leppene rundt munnstykket.**
 - Ikke dekk til luftventilen når du holder inhalatoren.

- **Ikke** inhaler gjennom luftventilen.

2. Ta en rask og dyp inhalasjon gjennom munnen.

- Du kan oppleve en smak når du skal ta dosen.
- Du kan høre eller føle et klikk når du skal ta dosen.
- **Ikke** pust inn gjennom nesen.
- **Ikke** ta inhalatoren vekk fra leppene under innånding.



3. Fjern inhalatoren fra munnen.

4. Hold pusten i 5 til 10 sekunder eller så lenge det er behagelig.

5. Pust sakte ut.

- **Ikke** pust ut gjennom inhalatoren.

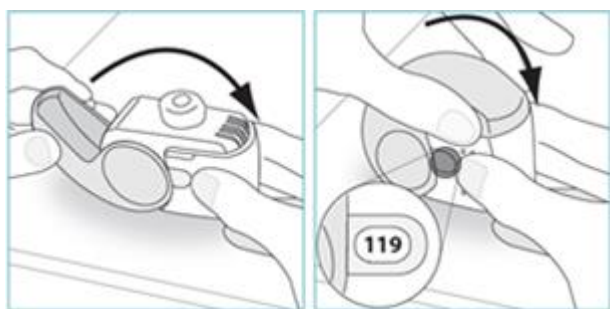
E.3. Lukk

1. Sett inhalatoren tilbake til oppreist stilling, og lukk dekslet helt.

2. Sjekk at dosetelleren har talt ned med én.

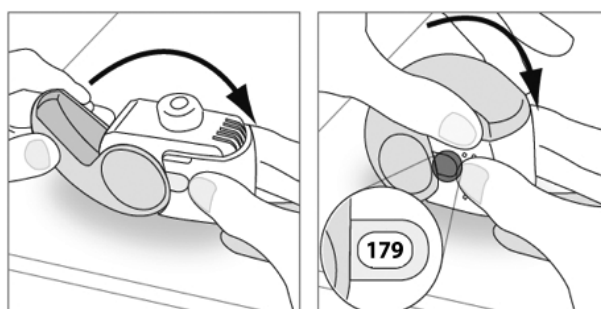
120

Ved bruk av inhalator som inneholder
120 inhalasjoner



180

Ved bruk av inhalator som inneholder
180 inhalasjoner



3. Hvis du trenger å ta en ny dose, gjenta trinn E.1 til E.3.

F. Rengjøring

- Vanligvis er det ikke nødvendig å rengjøre inhalatoren.
- Om nødvendig kan du rengjøre inhalatoren etter bruk med en tørr klut eller papir.
 - **Ikke** rengjør inhalatoren med vann eller andre væsker. Hold den tørr.

G. Oppbevaring og destruksjon

For informasjon om oppbevaring og destruksjon, se pkt 6.4 og 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor beklometasondipropionat, formoterolfumaratdihydrat eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det anbefales at dosen nedtrappes gradvis når behandlingen avsluttes; behandlingen skal ikke avbrytes brått.

Behandlingen av astma skal normalt følge et trinnvis program og pasientens respons skal overvåkes klinisk og ved lungefunksjonstester.

Dersom pasienten mener behandlingen ikke har effekt bør medisinsk hjelp søkes. Økt bruk av hurtigvirkende bronkodilatorer tyder på en forverring av underliggende tilstand og krever revurdering av astmabehandlingen. Plutselig og økende forverring av astmakontrollen kan være livstruende, og pasienten bør øyeblikkelig gjennomgå en ny medisinsk undersøkelse. Det bør vurderes om det er behov for å øke behandlingen med kortikosteroider, enten som inhalasjonssteroider eller peroral behandling, eller antibiotikabehandling hvis det er mistanke om en infeksjon.

Pasienter bør ikke starte med Inuxair under en eksaserbasjon eller ved betydelig forverret eller akutt forverret astma. Alvorlige astmarelaterte bivirkninger og eksaserbasjoner kan oppstå under behandling med Inuxair. Pasientene bør informeres om å fortsette med behandlingen men å rådføre seg med lege dersom astmasymptomene fortsatt er ukontrollerte eller forverres etter oppstart av behandling med Inuxair.

Som med annen inhalasjonsbehandling kan paradoksall bronkospasme oppstå med økt hvesing, hoste og kortpustethet umiddelbart etter dosering. Dette bør behandles umiddelbart med en hurtigvirkende bronkodilator til inhalasjon. Behandling med Inuxair bør avbrytes umiddelbart, pasienten undersøkes og en annen behandling startes opp hvis det er nødvendig.

Inuxair bør ikke brukes som første behandling av astma.

For å behandle akutte astmaanfall bør pasientene rådes til å ha sin hurtigvirkende bronkodilator tilgjengelig hele tiden, enten Inuxair (for pasienter som bruker Inuxair som vedlikeholds- og behovsbehandling) eller en separat hurtigvirkende bronkodilator (for pasienter som bruker Inuxair kun som vedlikeholdsbehandling).

Pasientene bør minnes på å bruke Inuxair daglig som forskrevet selv om de ikke har symptomer. De lindrende inhalasjonene (behovsbehandling) med Inuxair bør tas ved astmasymptomer, men er ikke beregnet på regelmessig profylaktisk bruk f.eks. før anstrengelser/trening. For slik bruk bør det vurderes en separat hurtigvirkende bronkodilator.

Så snart astmasymptomene er under kontroll bør det overveies å gradvis redusere dosen av Inuxair. Det er viktig å vurdere pasienten regelmessig under nedtrapping. Laveste effektive dose av Inuxair bør brukes (se pkt. 4.2).

Pneumoni hos pasienter med KOLS-

En økt forekomst av pneumoni, inkludert pneumoni som krever sykehusinnleggelse, er sett hos pasienter med KOLS som bruker inhalasjonskortikosteroider. Noen studier viser en økt risiko for pneumoni med økende steroiddose, men dette har ikke blitt entydig demonstrert i alle studier. Det er ingen endelige kliniske bevis for forskjeller i omfanget av risiko for pneumoni mellom de ulike kortikosteroidproduktene til inhalasjon.

Leger bør være på vakt for mulig utvikling av pneumoni hos pasienter med KOLS, da kliniske kjennetegn på slike infeksjoner kan ligne symptomer på eksaserbasjoner ved KOLS.

Risikofaktorer for pneumoni hos pasienter med KOLS inkluderer røyking, høy alder, lav kroppsmasseindeks (BMI) og alvorlig KOLS.

Systemiske effekter kan forekomme med inhalasjonssteroider, spesielt ved høye doser forskrevet over lang tid. Det er mye mindre sannsynlig at disse effektene oppstår med inhalasjonssteroider enn med perorale kortikosteroider. Mulige systemiske effekter er: Cushings syndrom, Cushing-lignende symptomer, binyrebarksuppresjon, redusert beinmineralitet (BMD), vekstretardasjon hos barn og ungdom, katarakt og glaukom og mer sjeldent, en rekke psykologiske eller atferdsmessige effekter inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (spesielt hos barn). Det er derfor viktig at pasienten undersøkes regelmessig og at dosen med inhalasjonssteroid reduseres til laveste dose der effektiv kontroll av astmasymptomene opprettholdes.

Langvarig behandling av pasienter med høye doser inhalasjonssteroider kan gi binyrebarksuppresjon og akutt binyrebarksvikt. Barn og ungdom under 16 år som bruker/inhalerer høyere doser beklometasondipropionat enn anbefalt, kan være spesielt utsatt. Forhold som potensielt kan utløse akutt binyrebarksvikt er traume, kirurgisk inngrep, infeksjon eller alle raske dosereduksjoner. Karakteristiske symptomer er vage og kan omfatte anoreksi, magesmerter, vekttap, trøtthet, hodepine, kvalme, oppkast, hypotensjon, nedsatt bevissthetsnivå, hypoglykemi og anfall. Andre systemiske kortikosteroider i tillegg bør overveies i perioder med stress og planlagt kirurgisk inngrep.

Pasienter som overføres fra peroral til inhalasjonsbehandling med kortikosteroider kan fortsatt ha risiko for nedsatt binyrebarkfunksjon i en vesentlig periode. Pasienter som har hatt behov for behandling med høye doser kortikosteroider som øyeblikkelig hjelp eller har fått langvarig behandling eller høye doser med inhalasjonssteroider, kan også være i risikogruppen. Denne muligheten for vedvarende svekkelse av binyrebarkfunksjonen bør alltid huskes ved øyeblikkelig hjelp og planlagte situasjoner som sannsynligvis gir stress, og egnet behandling med kortikosteroider må overveies. Det kan være nødvendig å rådføre seg med spesialist for å vurdere omfanget av svekkelsen av binyrebarken før planlagte prosedyrer.

Inuxair bør administreres med forsiktighet til pasienter med aktiv eller hvilende lungetuberkulose, sopp- eller virusinfeksjoner i luftveiene.

Inuxair bør brukes med forsiktighet (kan også innebære overvåking) hos pasienter med hjerterytmier, spesielt tredjegrads atrioventrikulær blokk og takyarytmier, idiopatisk subvalvulær aortastenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, iskemisk hjertesykdom, alvorlig hjertesvikt, alvorlig arteriell hypertensjon og aneurisme.

Forsiktighet bør også utvises ved behandling av pasienter med kjent eller mistenkt forlenget QTc-intervall, enten medfødt eller legemiddelindusert ($QTc > 0,44$ sekunder). Formoterol i seg selv kan indusere forlengelse av QTc-intervallet.

Forsiktighet er også nødvendig når Inuxair brukes av pasienter med tyreotoksikose, diabetes mellitus, feokromocytom og ubehandlet hypokalemi.

Potensielt alvorlig hypokalemi kan forårsakes av behandling med beta₂-agonister. Denne effekten kan forsterkes av hypoksi, og spesiell forsiktighet anbefales derfor ved alvorlig astma. Hypokalemi kan også forsterkes ved samtidig behandling med andre legemidler som kan indusere hypokalemi, som xantinderivater, steroider og diuretika (se pkt. 4.5). Forsiktighet anbefales også ved ustabil astma når en rekke hurtigvirkende bronkodilatorer kan være i bruk. Kaliumkonsentrasjonen i serum bør overvåkes i slike tilfeller.

Inhalasjon av formoterol kan forårsake økning i blodglukosenivået. Blodglukose bør derfor følges nøye hos pasienter med diabetes.

Dersom det planlegges anestesi med halogenerte anestetika bør det, pga. risiko for hjerterytmier, sørges for at Inuxair ikke administreres i minst 12 timer før oppstart med anestetika.

Pasienten bør rådes til å skylle munnen, gurgle med vann eller pusse tenner etter inhalasjon av forskrevet dose for å minimere risikoen for candidainfeksjon i munn og svelg.

Legemidlet inneholder laktose. Laktose inneholder små mengder melkeproteiner, som kan forårsake allergiske reaksjoner. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Beklometasondipropionat blir svært raskt metabolisert via esteraseenzymer.

Beklometason er mindre avhengig av metabolisme via CYP3A enn visse andre kortikosteroider, og generelt er interaksjoner usannsynlig. Muligheten for systemisk effekt kan imidlertid ikke utelukkes ved samtidig bruk av potente CYP3A-hemmere (f.eks. ritonavir, kobicistat). Forsiktighet bør derfor utvises og nøye overvåkning er anbefalt ved bruk av slike potente CYP3A-hemmere.

Farmakodynamiske interaksjoner

Betablokkere (inkludert øyedråper) bør unngås av pasienter med astma. Dersom betablokkere administreres av nødvendige årsaker vil effekten av formoterol bli redusert eller utebli.

På den andre siden kan samtidig bruk av andre betaadrenerge legemidler ha potensielt additive effekter, og forsiktighet må derfor utvises når teofyllin eller andre betaadrenerge legemidler forskrives samtidig med formoterol.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, fentiaziner, visse antihistaminer (f.eks. terfanidin), monoaminoksidase(MAO)-hemmere og trisykliske antidepressiva kan forlenge QTc-intervallet og øke risikoen for ventrikkelarytmier.

I tillegg kan levodopa, levotyrosin, oksytocin og alkohol redusere hjertets toleranse overfor beta₂-sympatomimetika.

Samtidig behandling med MAO-hemmere, inkludert legemidler med lignende egenskaper, f.eks. furazolidon og prokarbazin, kan framskynde hypertensive reaksjoner.

Det er en økt risiko for arytmier hos pasienter som får samtidig behandling med anestetika med halogenerte hydrokarboner.

Samtidig behandling med xantinderivater, steroider eller diuretika kan forsterke en mulig hypokalemisk effekt av beta₂-agonister (se pkt. 4.4). Hypokalemi kan øke tendensen til arytmier hos pasienter som behandles med digitalisglykosider.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Det foreligger ingen data fra mennesker. Fra dyrestudier på rotter har høye doser av beklometasondipropionat i kombinasjonen blitt assosiert med redusert kvinnelig fertilitet og embryotoksisitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

Det foreligger ikke relevante data fra bruk av Inuxair hos gravide kvinner. I dyrestudier med bruk av kombinasjon av beklometasondipropionat og formoterol ble det vist foster- og reproduksjonstoksisitet etter høy systemisk eksponering (se pkt. 5.3). Høye doser med kortikosteroider gitt til drektige dyr er kjent for å forårsake unormaliteter for fosterutviklingen inkludert ganespalte og intrauterin vekstretardasjon. På grunn av den tokolytiske effekten av beta₂-sympatomimetiske legemidler bør

spesiell forsiktighet utvises like før fødselen. Formoterol anbefales ikke under graviditet og spesielt ikke ved slutten av graviditeten eller under fødselen med mindre det ikke finnes noe (sikrere) etablert alternativ.

Inuxair bør bare brukes ved graviditet dersom den forventede nytten er større enn risikoen.

Amming

Det er ingen relevante kliniske data fra bruk av Inuxair ved amming hos mennesker.

Selv om det ikke finnes noen data fra dyrestudier, er det grunn til å anta at beklometasondipropionat utskilles i melk, slik som andre kortikosteroider.

Selv om det ikke er kjent om formoterol skilles ut i morsmelk hos mennesker, er det funnet i melk hos lakterende dyr.

Administrering av Inuxair til kvinner som ammer bør bare overveies dersom den forventede nytten er større enn risikoen. En avgjørelse må tas om man skal slutte å amme eller å slutte å ta/avstå fra Inuxair, og det må vurderes om den forventede nytten av ammingen for barnet og fordelene av behandlingen for kvinnen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Inuxair har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Den vanligste bivirkningen er tremor. I en 12-ukers klinisk studie med Inuxair, ble tremor sett bare med den høyeste dosering (2 inhalasjoner 2 ganger daglig), forekom oftest i begynnelsen av behandlingen og var mild. Ingen pasienter avsluttet i studien på grunn av tremor.

Erfaring med astmapasienter i kliniske studier

Sikkerheten til Inuxair ble undersøkt i aktiv- og placebokontrollerte kliniske studier hvor 719 pasienter i alderen 12 år og eldre med astma av varierende alvorlighetsgrad ble eksponert for legemidlet.

Forekomsten av bivirkninger i tabellen nedenfor gjelder astmatiske pasienter i alderen 12 år og eldre, og er basert på sikkerhetsfunn fra to pivotale kliniske studier der Inuxair ble gitt i anbefalt dose i SPC i en lengde på 8 - 12 uker. Ingen psykiatriske lidelser ble observert i kliniske studier med Inuxair, men de er inkludert i tabellen som en potensiell klasse-effekt av inhalasjonssteroider.

Bivirkninger som er forbundet med beklometasondipropionat og formoterol gitt som en fast kombinasjon (Inuxair) er angitt nedenfor, listet etter organklassesystem.

Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($\leq 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nasofaryngitt	Mindre vanlige
	Candidainfeksjoner i munn	Mindre vanlige
	Pneumoni (hos pasienter med KOLS)	Vanlig
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypertriglyseridemi	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser	Psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon, aggresjon, forandret oppførsel (hovedsakelig hos barn)	Ikke kjent
Øyesykdommer	Tåkesyn (se også pkt. 4.4)	Mindre vanlige
Nevrologiske	Tremor	Vanlige

sykdommer	Hodepine	Mindre vanlig
Hjertesykdommer	Takykardi	Mindre vanlige
	Sinusbradykardi	Mindre vanlige
	Angina pectoris	Mindre vanlige
	Myokardiskemi	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Halsirritasjon, forverret astma	Mindre vanlige
	Dyspné	Mindre vanlige
	Orofaryngeal smerte	Mindre vanlige
	Dysfoni	Mindre vanlige
	Hoste	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Utmattelse	Mindre vanlige
	Irritabilitet	Mindre vanlige
Undersøkelser	QT-forlengelse på EKG	Mindre vanlige
	Nedgang i kortisolfri urin	Mindre vanlige
	Redusert kortisol nivå i blodet	Mindre vanlige
	Økt kalium i blodet	Mindre vanlige
	Økt blodglukose	Mindre vanlige
	Dårlig R-bølge på EKG	Mindre vanlige

Blant de observerte bivirkningene er følgende karakteristisk for formoterol: tremor, hodepine, takykardi, sinusbradykardi, angina pectoris, iskemisk hjertesykdom, forlengelse av QT-intervall.

Blant de observerte bivirkningene som er forbundet med administrering av beklometasondipropionat er: nasofaryngitt, candidainfeksjon i munnhulen, dysfoni, irritasjon i svelget, irritasjon, redusert kortisolfri urin, redusert kortisolnivå i blodet, økt blodsukknivå.

Ytterligere bivirkninger ikke sett i den kliniske bruken med Inuxair, men som vanligvis sees er soppinfeksjoner i munnen og pneumoni etter inhalasjon av beklometasondipropionat. Smaksforstyrrelser er blitt rapportert under inhalasjonskortikosteroidbehandling.

Se pkt. 4.4 for tiltak for å redusere forekomsten av soppinfeksjoner i munnen, oral candidiasis og heshet.

Systemiske effekter av inhalerte kortikosteroider (f.eks. beklometasondipropionat) kan forekomme særlig når det gis ved høye doser over lengre perioder, dette kan omfatte Cushing syndrom, Cushingoide tegn, binyrebarksuppresjon, redusert bentetthet, veksthemming hos barn og ungdom, katarakt og glaukom (se også pkt. 4.4).

Ytterligere bivirkninger som ikke ble sett i den kliniske erfaringen med terapeutiske doser av Inuxair, men som vanligvis er forbundet med administrasjon av beta₂-agonister som formoterol er hjertebank, atrieflimmer, ventrikulære ekstrasystoler, takykardi, potensielt alvorlig hypokalemi og økt/reduert

blodtrykk. Søvnløshet, svimmelhet, rastløshet og angst er rapportert under inhalert formoterol behandling. Formoterol kan også føre til muskelkramper og myalgi.

Overfølsomhetsreaksjoner inkludert utslett, urtikaria, kløe og erytem og ødem i øyet, ansikt, lepper og hals (angioødem) har blitt rapportert.

Som med annen inhalasjonsbehandling kan paradoksalt bronkospasme oppstå med en umiddelbar økt hvesing, hoste og kortpustethet etter administrasjon (se også pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Tilgjengelig farmakokinetisk data støtter ikke sikkerhet for Inuxair hos barn i alderen 5-11 år. Klinisk informasjon for ungdom i alderen 12-17 år er begrenset (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2). I en 12 ukers randomisert klinisk studie på voksne og ungdom, fikk 162 ungdommer i alderen 12-17 år med moderat til alvorlig astma Inuxair eller tilsvarende inhalasjonsaerosol, oppløsning, 1 eller 2 inhalasjoner to ganger daglig. Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkningene var ikke annerledes hos ungdom sammenlignet med voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Den høyeste anbefalte dose av Inuxair i en enkel administrasjon er 2 inhalasjoner. 4 kumulative inhalasjoner av Inuxair (totalt 400 mikrogram beklometasondipropionat, 24 mikrogram formoterol gitt som en enkelt dose) har blitt studert hos pasienter med astma. Den kumulative behandlingen ga ikke unormal, klinisk relevant effekt på vitale funksjoner og verken alvorlige eller sterke bivirkninger ble observert (se også pkt. 4.8).

For inhalasjonsaerosol, oppløsning er opptil tolv kumulative inhalasjoner (totalt 1200 mikrogram beklometasondipropionat, 72 mikrogram formoterol) er undersøkt hos pasienter med astma. Den kumulative behandlingen forårsaket ingen unormale effekter på vitale funksjoner og det ble heller ikke sett alvorlige bivirkninger.

Svært høye doser av formoterol kan føre til effekter som er typiske for beta₂-adrenerge agonister: kvalme, oppkast, hodepine, tremor, søvnighet, palpitasjoner, takykardi, ventrikkelarytmier, forlenget QTc-intervall, metabolsk acidose, hypokalemi, hyperglykemi.

Ved overdosering med formoterol er støttende og symptomatisk behandling indisert. Ved alvorlige tilfeller bør pasienten legges inn på sykehus. Bruk av kardioselektive betablokkere kan overveies, men bare hvis det utvises ekstrem forsiktighet fordi bruk av betablokker kan utløse bronkospasme. Serumkalium bør monitoreres.

Akutt inhalasjon av beklometasondipropionat ved doser langt over det som er anbefalt kan føre til forbigående hemming av binyrebarkfunksjonen. Dette krever ikke øyeblikkelig hjelp fordi binyrebarkfunksjonen bedres etter noen få dager, noe som kan bekreftes ved måling av kortisol i plasma. Hos disse pasientene bør behandlingen fortsette med en dose som er tilstrekkelig for å kontrollere astmaen.

Kronisk overdosering av inhalert beklometasondipropionat: Risiko for binyrebarksuppresjon (se pkt. 4.4). Monitorering av binyrebarkfunksjonen kan være nødvendig. Behandlingen bør fortsette med en dose som er tilstrekkelig for å kontrollere astmaen.

Enkeltdoser langt over terapeutiske doser, på opptil 800 mikrogram beklometasondipropionat, 48 mikrogram formoterol, administrert ved Inuxair, er generelt sikkert og vel tolerert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Adrenergika og andre midler ved obstruktiv lungesykdom.
ATC-kode: R03AK08.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Inuxair inneholder beklometasondipropionat og formoterol i en tørr pulverformulering som gir en ekstra fin aerosol med en gjennomsnittlig masseaerodynamisk diameter (MMAD) på 1,4 – 1,5 mikrometer og samtidig deponering av de to stoffene. Aerosolpartiklene av Inuxair er i gjennomsnitt mye mindre enn partiklene som leveres i ikke-ekstra fine formuleringer.

En fordelingsstudie med radiomerket legemiddel som ble gitt til voksne astmatiske pasienter, har vist at en høy andel av medikamentet (anslagsvis 42 % av den nominelle dose) kommer til lungene, med en homogen fordeling gjennom luftveiene. Disse fordelingsegenskapene muliggjør bruk av en lav dose kortikosteroider med forbedrede lokale farmakodynamiske effekter, noe som ble vist å være likt med den tilsvarende inhalasjonsaerosolen, oppløsning (se *Klinisk erfaring*).

De to virkestoffene i Inuxair har ulike virkningsmekanismer. Som for andre kombinasjoner av inhalasjonssteroider og beta₂-agonister er det sett additive effekter med hensyn på reduksjon av astmaeksaserbasjoner.

Beklometasondipropionat

Beklometasondipropionat som gis ved inhalasjon ved anbefalte doser, har en glukokortikoid antiinflammatorisk effekt i lungene. Dette resulterer i en reduksjon av symptomer og astmaeksaserbasjoner med færre bivirkninger enn ved bruk av systemiske kortikosteroider.

Formoterol

Formoterol er en selektiv beta₂-adrenerg agonist som gir avslapping av glatt muskulatur i bronkiene hos pasienter med reversibel luftveisobstruksjon. Den bronkodilaterende effekten inntreffer raskt, innen 1-3 minutter etter inhalasjon, og varer i 12 timer etter doseadministrasjon.

Klinisk erfaring

Effekten av de to virkestoffene i Inuxair inhalasjonspulver er vurdert i tre separate studier sammenlignet med en 100 mikrogram/6 mikrogram inhalasjonsaerosol, oppløsning formuleringen hos pasienter med vedvarende moderat til alvorlig astma. Effekten er forventet å være lik for de to inhalatorene i klinisk praksis ved både 1 og 2 inhalasjoner 2 ganger daglig.

I en studie var hovedmålet å evaluere inhalasjonskortikosteroidets effekt på bronkodilatasjonen (FEV₁ før dosen). En klinisk signifikant forbedring i FEV₁ før dosen ble sett hos 696 pasienter med moderat til alvorlig symptomatisk astma på slutten av en tre måneders behandlingsperiode sammenlignet med baseline-verdier, med 1 inhalasjon 2 ganger daglig og 2 inhalasjoner 2 ganger daglig med begge formuleringer. En gjennomsnittlig økning på minst 250 ml ble sett. Det var ingen klinisk relevant forskjell i FEV₁ før dosen mellom Inuxair inhalasjonspulver og aerosol oppløsning på noen av doseringene. En signifikant doserespons ble sett på morgen PEF. Statistisk signifikans for doserespons for FEV₁ før dosen ble ikke oppnådd. Målinger på kontroll av astmaen, som astmasymptomer morgen og kveld og prosentandelen av dager uten symptomer, bedret seg betraktelig fra baseline til slutten av behandlingsperioden, spesielt gjaldt dette for de to høye dosene for begge formuleringer.

I den andre studien var hovedhensikten å vurdere effekten av den langtidsvirkende beta₂-agonisten i Inuxair. I denne studien ble det målt bronkodilatasjon ved administrasjon og opptil 12 timer etter en enkelt dose ved serie-spirometriske evalueringer av FEV₁ (FEV₁ AUC over minst 80 % av formoterols virketid). Sammenlignet med placebo, gav Inuxair, 1 inhalasjon og 4 inhalasjoner av begge virkestoff betydelig forbedret FEV₁ AUC₀₋₁₂. Begge doser av Inuxair inhalasjonspulver var like gode som

tilsvarende dose med inhalasjonsaerosol, oppløsning. En statistisk signifikant doserespons ble funnet med begge formuleringene mellom lav og høy dose.

I den tredje studien ble 755 kontrollerte astmatiske pasienter randomisert til åtte ukers behandling. Etter en 4-ukers innkjøringsperiode med beklometasondipropionat/formoterol inhalasjonsaerosol, oppløsning med fast kombinasjon, 1 inhalasjon 2 ganger daglig ble de gitt samme inhalator, Inuxair inhalasjonspulver eller beklometasondipropionat 100 mikrogram per dose inhalasjonspulver, alle gitt 1 inhalasjon 2 ganger daglig. Hovedmålet var bedring fra baseline i gjennomsnittlig morgen ekspiratorisk flow (PEF) i løpet av hele behandlingsperioden. Etter 8 ukers behandling var det ingen forskjell i det primære endepunktet mellom de to kombinasjonsinhalatorene, begge var betydelig bedre enn beklometasondipropionat monoterapi. Det ble ikke sett noen forskjeller mellom de to kombinasjonsinhalatorene på symptomer slik som astmakontroll angitt som score i spørreskjema og antallet av anfallsfrie dager.

En åpen placebokontrollert studie ble utført for å bekrefte at den inspiratoriske innånding som kan oppnås gjennom Nexthaler inhalatoren ikke er påvirket av pasientens alder, sykdom og sykdommens alvorlighetsgrad, og dermed blir frigivelsen og legemiddeldeponeringen tilfredsstillende hos alle pasientene. Det primære endepunktet var andelen pasienter i hver aldersgruppe og sykdomsgruppe som var i stand til å aktivere inhalatoren. 89 pasienter, i alderen 5-84 år, inkludert pasienter med moderat og alvorlig astma (henholdsvis $FEV_1 > 60\%$ og $\leq 60\%$ av forventet), og moderate og alvorlige pasienter med KOLS (henholdsvis $FEV_1 \geq 50\%$ og $< 50\%$ av forventet) deltok i studien. Alle pasienter, uavhengig av alder, sykdom og sykdommens alvorlighetsgrad, var i stand til å inhalere kraftig nok til å aktivere Nexthaler inhalatoren.

I en åpen placebokontrollert tilleggsstudie ble det vist, ved å evaluere inspirasjonsprofilen ved bruk av Inuxair hos pasienter med mild til alvorlig KOLS, uavhengig av deres funksjonsnivå, at de var i stand til å effektivt utløse og bruke inhalatoren.

Pediatrisk populasjon

Klinisk erfaring med Inuxair hos barn i alderen 5-11 år er meget begrenset. Sammenlignet med tilsvarende dose fri kombinasjon av vannfri beklometasondipropionat (BDP) og formoterol (FF), ga administrering av en enkelt dose fast kombinasjon inneholdende de samme virkestoffene som Inuxair, men gitt ved lavere dose (50 µg BDP and 6 µg FF), betydelig høyere systemisk biotilgjengelighet for begge virkestoffer (se pkt. 5.2).

Høy systemisk biotilgjengelighet var assosiert med statistisk signifikant nedgang i kaliumkonsentrasjon i plasma (poengestimat 0,94, 95 % KI [0,92; 0,96]) og økning i gjennomsnittlig hjertefrekvens per tid (poengestimat 1,06, 95 % KI [1,01; 1,10]). Videre ble det observert en trend mot kortisol-suppresjon og økt sukkernivå i urin hos barn i testgruppen sammenlignet med referansegruppen.

Informasjon vedrørende ungdom var begrenset. I en tre måneders randomisert klinisk studie med 162 forsøkspersoner i alderen 12-17 år med diagnosen moderat til alvorlig astma som fikk enten Inuxair eller tilsvarende aerosol inhalasjons-formulering, 1 eller 2 inhalasjoner 2 ganger daglig. Endringen i FEV_1 før dosering ved slutten av behandlingen var større hos de unge enn hos voksne.

Se også pkt. 4.2, 4.8 og 5.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Beklometasondipropionat

Beklometasondipropionat er et prodrug med svak bindingsaffinitet til glukokortikoidreseptorer, og som hydrolyseres via esteraseenzymer til en aktiv metabolitt, beklometason-17-monopropionat, som har en mer potent lokal antiinflammatorisk effekt sammenlignet med prodruget beklometasondipropionat.

Absorpsjon, distribusjon og metabolisme

Inhalert beklometasondipropionat absorberes raskt gjennom lungene. Før absorpsjon skjer det en omfattende omdanning til den aktive metabolitten beklometason-17-monopropionat via esteraseenzymer som finnes i de fleste vev. Systemisk tilgjengelig av aktiv metabolitt kommer fra lungene og fra gastrointestinal absorpsjon av dosen som svelges. Biotilgjengeligheten av beklometasondipropionat som svelges er ubetydelig, men presystemisk omdanning til beklometason-17-monopropionat resulterer i at deler av dosen absorberes som den aktive metabolitten. Det er en tilnærmet lineær økning i systemisk eksponering med økende inhalert dose. Den absolutte biotilgjengeligheten etter inhalasjon fra inhalasjonsaerosol, oppløsning for uendret beklometasondipropionat og beklometason-17-monopropionat er henholdsvis ca. 2 % og 62 % av den nominelle dosen.

Etter intravenøs dosering er fordelingen av beklometasondipropionat og dets aktive metabolitt karakterisert ved høy plasmaclearance (henholdsvis 150 og 120 liter/time), med et lavt distribusjonsvolum ved «steady state» for beklometasondipropionat (20 liter) og større vevsdistribusjon for den aktive metabolitten (424 liter). Metabolsk omdanning av beklometasondipropionat resulterer hovedsakelig (82 %) i den aktive metabolitten beklometason-17-monopropionate.

Bindingen til plasmaproteiner er moderat høy (87 %).

Eliminasjon

Beklometasondipropionat elimineres hovedsakelig ved ekskresjon i fæces, det meste som polare metabolitter. Renal ekskresjon av beklometasondipropionat og metabolittene er ubetydelig. Den terminale halveringstiden for eliminasjon av beklometasondipropionat og beklometason-17-monopropionat er henholdsvis 0,5 timer og 2,7 timer.

Spesielle populasjoner

Farmakokinetikken for beklometasondipropionat er ikke undersøkt hos pasienter med **nedsatt nyre- eller leverfunksjon**. Fordi beklometasondipropionat metaboliseres svært raskt via esteraseenzymer i intestinalvæske, serum, lunger og lever, og gir opphav til de mer polare forbindelsene beklometason-21-monopropionat, beklometason-17-monopropionat og beklometason, forventes det imidlertid ikke at nedsatt leverfunksjon påvirker farmakokinetikken og sikkerhetsprofilen for beklometasondipropionat. Fordi verken beklometasondipropionat eller metabolittene ble funnet i urinen, er det ikke tenkelig at den systemiske eksponeringen øker hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Formoterol

Absorpsjon og distribusjon

Etter inhalasjon absorberes formoterol både fra lungene og fra mage-tarmkanalen. Andelen av den inhalerte dosen som svelges etter administrering med en inhalator med oppmålt dose kan ligge i området 60–90 %. Minst 65 % av andelen som svelges absorberes fra mage-tarmkanalen. Maksimal plasmakonsentrasjon av uendret legemiddel nås innen 0,5–1 timer etter peroral administrering. Plasmaproteinbindingsgraden for formoterol er 61–64 %, der 34 % er bundet til albumin. Det var ingen metning av bindingen i konsentrasjonsområdet som ble nådd ved terapeutiske doser. Halveringstid for eliminasjon etter peroral administrering er 2–3 timer. Absorpsjonen av formoterol er lineær etter inhalasjon av 12–96 mikrogram formoterolfumarat.

Metabolisme

Formoterol metaboliseres i stor grad og den viktigste metabolismeveien involverer direkte konjugering ved fenol-hydroksylgruppen. Glukuronidsyrekonjugatet er inaktivt. Den andre viktige metabolismeveien involverer O-demetylering etterfulgt av konjugering ved fenol-2'-hydroksylgruppen. Cytokrom P450-isoenzymene CYP2D6, CYP2C19 og CYP2C9 er involvert i O-demetyleringen av formoterol. Leveren ser ut til å være hovedsete for metabolisme. Formoterol hemmer ikke CYP450-enzymene ved terapeutisk relevante konsentrasjoner.

Eliminasjon

Den kumulative urinekskresjonen av formoterol etter en enkeltinhalasjon fra en pulverinhalator økte lineært i doseområdet 12–96 mikrogram. I gjennomsnitt ble 8 % og 25 % av dosen utskilt som henholdsvis uendret og totalt formoterol. Ut fra plasmakonsentrasjoner målt etter inhalasjon av en

enkeltdose på 120 mikrogram hos 12 friske individer, var gjennomsnittlig terminal halveringstid for eliminering 10 timer. (R,R)- og (S,S)-enantiomerene utgjorde henholdsvis ca. 40 % og 60 % av uendret legemiddel som ble utskilt i urinen. Den relative andelen av de to enantiomerene var konstant i doseområdet som ble undersøkt, og det var ingen holdepunkter for relativ akkumulering av én enantiomer framfor den andre etter gjentatt dosering.

Etter peroral administrering (40–80 mikrogram), ble 6–10 % av dosen gjenfunnet i urinen som uendret legemiddel hos friske individer. Opptil 8 % av dosen ble gjenfunnet som glukuronid.

Totalt 67 % av en peroral dose av formoterol skilles ut i urinen (hovedsakelig som metabolitter) og resten i fæces. Renal clearance av formoterol er 150 ml/min.

Spesielle populasjoner

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon: Farmakokinetikken til formoterol er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Pediatrik populasjon

I farmakokinetikkstudier på astmatiske barn i alderen 5–11 år, ble to pediatrike fast-kombinasjonsformuleringer inneholdende de samme virkestoffene som Inuxair, men gitt ved lavere dose (A: 50 µg BDP and 6 µg FF= 50/6; B: 35 µg BDP and 4 µg FF = 35/4) sammenlignet med samme dose fri kombinasjon av BDP og FF. Grunnet fravær av kullfilter ble bare systemisk eksponering bestemt som mål på sikkerhet. Sammenlignet med den frie kombinasjonen, ga BDP/FF 50/6 høyere systemisk eksponering (AUC_0) og maksimal konsentrasjon (C_{max}) for alle tre analytter, BDP forløper, den aktive metabolitten beklometason-17-monopropionat (B17MP) og formoterol. Etter 30 % reduksjon i BDP/FF 35/4 dose ble det fortsatt målt betydelig høyere AUC_0 både for B17MP (poengestimat 152,5, 90 % KI [141,1 164,8]) og for BDP forløper (poengestimat 188,6, 90% KI [163,8 217,1]). For formoterol var AUC_0 innenfor og C_{max} såvidt over bioekvivalensområdet på 80–125 %.

Klinisk erfaring

Den systemiske eksponeringen for virkestoffene beklometasondipropionat og formoterol i den faste kombinasjonen er sammenlignet med de to enkeltkomponentene. Det var ingen bevis på farmakokinetiske eller farmakodynamiske (systemisk) interaksjon mellom beklometadondipropionat og formoterol.

Farmakokinetikken til Inuxair inhalasjonspulver har blitt sammenlignet med den tilsvarende inhalasjonsaerosol, oppløsning-formulering. Analysen av steroid komponenten fokuserte på beklometason-17-monopropionate, den viktigste aktive metabolitten av beklometasondipropionat. Systemisk absorpsjon og metabolisme av beklometasondipropionat var rask og C_{max} ble nådd 5 min etter dosering for begge behandlingene, men var høyere (+ 68 %) med Inuxair inhalasjonspulver. AUC_t var om lag 3 ganger høyere etter inhalasjon av Inuxair gjennom Nexthaler inhalator sammenlignet med inhalasjonsaerosol, oppløsning. C_{max} for beklometason-17- monopropionate, den viktigste aktive metabolitten, som representerer omtrent 82 % av det totale blodnivået, ble nådd i gjennomsnitt etter henholdsvis 30 min og 15 min med Nexthaler og med inhalasjonsaerosol, oppløsning. Plasma-konsentrasjonen av beklometason-17-monopropionate var lavere (C_{maks} -49 % og AUC_t - 29%), etter inhalering av inhalasjonspulver enn via inhalasjonsaerosol, oppløsning. Etter inhalasjon av Inuxair gjennom Nexthaler inhalator, ble maksimal konsentrasjon (C_{max}) for formoterol nådd innen 5 minutter og var høyere (+ 47 %) for inhalasjonspulver, mens den totale eksponeringen (AUC_t) var sammenlignbar i de to behandlingene.

I en studie ble den relative lungedeponeringen undersøkt ved hjelp av et kullfilter for å utelukke legemiddelabsorpsjon fra mage-tarmkanalen, og bruk av et tilpasset, godkjent mellomstykke, AeroChamber Plus ® for referanseproduktet (inhalasjonsaerosol, oppløsning). I dette oppsettet viste Nexthaler og inhalasjonsaerosol, oppløsning seg å være like for AUC_t for både beklometason-17-monopropionate og formoterol (forholdet inhalasjonspulver/aerosol inhalasjonsvæske og 90 % konfidensintervall var innenfor 80–125 %), men C_{max} for beklometason-17-monopropionate var lavere (-38 %) etter inhalasjon fra Nexthaler.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data for de enkelte komponentene i Inuxair indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitet ved gjentatt dosering. Den toksikologiske profilen av kombinasjonen viser ingen økning i toksisitet eller uventede funn sammenlignet med enkeltkomponentene.

Reproduksjonsstudier hos rotter viste doseavhengige effekter. Tilstedeværelse av beklometasondipropionat ved høye doser ble forbundet med redusert fertilitet hos kvinner, redusert antall implantasjoner og embryoføtal toksisitet. Det er kjent at høye doser av kortikosteroider til drevt dyre forårsaker unormal fosterutvikling inkludert ganespalte og intrauterin vekstretardasjon, og det er sannsynlig at disse effektene som er sett med kombinasjonen beklometasondipropionat/formoterol skyldtes beklometasondipropionat. Disse effektene ble sett bare ved høy systemisk eksponering for den aktive metabolitten beklometason-17-monopropionat (200 ganger forventet plasmanivå hos pasienter). I tillegg ble det i dyrestudier sett økt varighet av gestasjon og fødsel, en effekt som kan tilskrives de kjente tokolytiske effektene av beta₂-sympatomimetika. Disse effektene ble sett når maternale plasmakonsentrasjoner av formoterol var lavere enn konsentrasjonene som forventes hos pasienter som behandles med Inuxair.

Gentoksisitetsstudier som er utført med en kombinasjon av beklometasondipropionat og formoterol indikerer ikke mutagent potensiale. Det er ikke utført studier av karsinogenitet for den aktuelle kombinasjonen. Data fra dyrestudier med enkeltvirkestoffene tyder imidlertid på at det ikke er noen potensiell risiko for karsinogenitet hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat (som inneholder små mengder melkeprotein)
Magnesiumstearat.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter første gangs åpning av posen skal legemidlet brukes innen 6 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
Ta ut inhalatoren fra folieposen først like før første gangs bruk.

Før første gangs åpning av posen:
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Etter første gangs åpning av posen:
Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver eske inneholder 1, 2 eller 3 Nexthaler inhalatorer som er fylt med enten 1,50 g eller 2,22 g inhalasjonspulver for å levere henholdsvis 120 inhalasjoner eller 180 inhalasjoner. Hver inhalator er i en varmforsiglet, beskyttende pose (foliepakning) laget av PET/Al/PE (polyetylen tereftalat/aluminium/polyetylen) eller PA/Al/PE (polyamid, aluminium, polyetylen).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Inuxair er en flerdoseinhalator. Inhalatoren består av en hoveddel med et nedre deksel med et vindu for å vise antall doser som gjenstår med et deksel. Når den åpnes, viser dekslet, som også driver dosetelle-mekanismen, et munnstykke der legemidlet inhaleres. Det nedre dekslet og munnstykket er laget av akrylonitril-butadien-styren og dekslet er laget av polypropylen.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9658

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21.01.2014

Dato for siste fornyelse: 21.06.2017

10. OPPDATERINGSDATO

19.08.2020