

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inuxair 200 mikrogram/6 mikrogram/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver oppmålte dose (dosen som kommer ut av ventilen) inneholder:
200 mikrogram beklometasondipropionat og 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat. Dette tilsvarer en avgitt dose (dosen som kommer ut av inhalatoren) på 177,7 mikrogram beklometasondipropionat og 5,1 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonsaerosol, oppløsning.

Aerosolbeholderen inneholder en fargeløs til gulaktig oppløsning.

Aerosolbeholderen passer inn i en plastinhalator med munnstykke og tilpasset støvhette.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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 hurtigvirkende 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 til voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Inuxair er ikke beregnet til 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.

Beklometasondipropionat i Inuxair er karakterisert ved en fordeling av ekstra liten partikkelstørrelse som gir en mer potent effekt enn formuleringer av beklometasondipropionat med en fordeling der partikkelstørrelsen er større (100 mikrogram beklometasondipropionat med ekstra små partikler i Inuxair er ekvivalent med 250 mikrogram beklometasondipropionat i en formulering uten ekstra små partikler). Den totale daglige dosen av beklometasondipropionat som administreres i Inuxair er derfor lavere enn total daglig dose av beklometasondipropionat som administreres i en formulering uten ekstra små partikler.

Dette bør tas hensyn til når en pasient bytter fra en formulering av beklometasondipropionat uten ekstra små partikler til Inuxair: Dosen av beklometasondipropionat bør være lavere og dosejustering er nødvendig ut fra pasientenes individuelle behov.

Anbefalt dosering til voksne, 18 år og eldre:

To inhalasjoner to ganger daglig.

Maksimal daglig dose er 4 inhalasjoner.

Inuxair 200 mikrogram/6 mikrogram/dose skal kun brukes som vedlikeholdsbehandling. En lavere styrke (Inuxair 100 mikrogram/6 mikrogram/dose) er tilgjengelig for vedlikeholds- og akuttbehandling.

Pasientene må rådes til å ha sin separate hurtigvirkende bronkodilator tilgjengelig til bruk ved anfall til enhver tid.

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 inhalasjonssteroider alene.

Inuxair 200 mikrogram/6 mikrogram/dose **skal ikke brukes som nedtrappingsbehandling**, men en lavere styrke av beklometasondipropionatkomponenten i samme inhalatoren er tilgjengelig for å trappe ned behandlingen (Inuxair 100 mikrogram/6 mikrogram/dose).

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

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).

Anbefalt dosering til barn og ungdom under 18 år:

Inuxair 200 mikrogram/6 mikrogram/dose skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

Administrasjonsmåte

Inuxair skal brukes til inhalasjon.

For å sikre riktig administrering av legemidlet, bør en lege eller annet helsepersonell vise pasienten korrekt bruk av inhalatoren. Korrekt bruk av aerosolinhalatoren er avgjørende for vellykket behandling. Pasienten bør rådes til å lese pakningsvedlegget nøye og følge bruksanvisningen som gis der.

Inuxair inhalator er utstyrt med et telleverk på baksiden av inhalatoren, som viser hvor mange doser det er igjen. For inhalatoren med 120 doser frigjøres en inhalasjon hver gang pasienten trykker på trykkbeholderen, og telleverket teller ned med en. For inhalatoren med 180 doser roterer telleverket med et lite trinn hver gang pasienten trykker på trykkbeholderen, og antall gjenværende doser vises i intervaller på 20. Pasienten må rådes til ikke å miste inhalatoren, da dette kan medføre at telleverket teller ned.

Test av inhalatoren

Før inhalatoren brukes for første gang eller dersom inhalatoren ikke har vært brukt på 14 dager eller mer, bør én inhalasjon frigjøres ut i lufta for å sikre at inhalatoren virker ordentlig. Etter at inhalatoren er testet for første gang, skal telleverket vise 120 eller 180.

Bruk av inhalatoren:

Dersom inhalatoren har blitt utsatt for ekstrem kulde, ta aerosolbeholderen ut av munnstykket og varm den med hendene i noen minutter før den brukes. Varm den aldri med annen varmekilde.

Når det er mulig, bør pasienten stå eller sitte oppreist ved inhalasjon.

1. Fjern beskyttelseshetten fra munnstykket og sjekk at munnstykket er rent og fritt for støv og urenheter eller andre fremmedlegemer.
2. Pust ut så langsomt og dypt som mulig.

3. Hold inhalatoren loddrett med metallbeholderen pekende oppover og legg leppene rundt munnstykket. Ikke bit i munnstykket.
4. Pust samtidig langsomt og dypt inn gjennom munnen. Etter å ha begynt å puste inn, press ned metallbeholderen for å frigjøre én inhalasjon.
5. Hold pusten så lenge som mulig og fjern til slutt inhalatoren fra munnen og pust langsomt ut. Ikke pust inn i inhalatoren.

Dersom det trengs en inhalasjon til, hold inhalatoren i vertikal posisjon i ca. et halvt minutt og gjenta trinn 2-5.

VIKTIG: Trinn 2-5 må ikke gjennomføres for raskt.

Sett på beskyttelseshetten etter bruk og sjekke telleverket.

Pasientene skal rådes til å skaffe en ny inhalator når telleverket eller indikatoren viser tallet 20. De skal slutte å bruke inhalatoren når telleverket viser 0, da eventuell gjenværende inhalasjon i inhalatoren ikke nødvendigvis vil være nok til å gi en full dose.

Dersom det kommer ut damp etter inhalasjonen, enten fra inhalatoren eller fra munnvikene, bør prosedyren gjentas fra trinn 2.

For pasienter med svake hender kan det være lettere å holde inhalatoren med begge hender. Pekefingerne bør derfor plasseres på toppen av inhalasjonsbeholderen og begge tommelfingrene på bunnen av inhalatoren.

Pasientene bør skylle munnen eller gurgle med vann eller pusse tenner etter inhalasjon (se pkt. 4.4). Inhalasjonsaerosolen inneholder væske under trykk. Pasienten må rådes til ikke å utsette den for temperaturer over 50 °C og ikke stikke hull på inhalasjonsbeholderen.

Rengjøring

Pasienter bør rådes til å lese pakningsvedlegget nøye for instruksjon om rengjøring. For regelmessig rengjøring av inhalatoren bør pasienten fjerne hetten fra munnstykket og tørke utsiden og innsiden av munnstykket med en tørr klut. **De skal ikke fjerne trykkbeholderen fra inhalatoren, og de skal ikke bruke vann eller andre væsker til å rengjøre munnstykket.**

Pasienter som synes det er vanskelig å synkronisere aerosoldosering med innånding kan bruke AeroChamber Plus inhalasjonskammer. De bør få veiledning av lege, apotek eller sykepleier i riktig bruk og behandling av inhalatoren og kammeret, og teknikken bør sjekkes for å sikre optimal tilførsel av inhalert legemiddel til lungene. Dette kan oppnås ved at pasienten bruker AeroChamber Plus ved å trekke ett sammenhengende langsomt og dypt åndedrag gjennom kammeret, uten opphold mellom dosering og inhalasjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Inuxair bør brukes med forsiktighet (kan også innebære overvåking) hos pasienter med hjertearytmier, spesielt tredje grads atrioventrikulær blokk og takyarytmier, idiopatisk subaortastenose, 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 hjertearytmier sørges for at Inuxair ikke administreres i minst 12 timer før oppstart med anestetika.

Som for alle inhalasjonslegemidler som inneholder kortikosteroider bør Inuxair administreres med forsiktighet til pasienter med aktiv eller hvilende lungetuberkulose, sopp- eller virusinfeksjon i luftveiene.

Det anbefales at behandlingen med Inuxair ikke avbrytes brått.

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 og rask pust 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 behandling av akutte astmaanfall bør pasientene rådes til å ha sin hurtigvirkende bronkodilator tilgjengelig hele tiden.

Pasientene bør minnes på å bruke Inuxair daglig som forskrevet selv om de ikke har symptomer.

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).

Systemiske effekter kan forekomme med alle 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 beinmineraltetthet (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.

Farmakokinetiske data fra enkeltdosering (se pkt. 5.2) har vist at bruk av Inuxair med AeroChamber Plus[®] inhalasjonskammer, sammenlignet med bruk av standardinhalator, ikke øker total systemisk

eksponering for formoterol og reduserer systemisk eksponering for beklometason-17-monopropionat, mens det er en økning av uendret beklometasondipropionat som når systemisk sirkulasjon fra lungene. Den totale systemiske eksponeringen for beklometasondipropionat pluss den aktive metabolitten endres imidlertid ikke, og det er derfor ingen økt risiko for systemiske effekter ved bruk av Inuxair med det angitte inhalasjonskammeret.

Langvarig behandling av pasienter med høye doser inhalasjonssteroider kan gi binyrebarksuppresjon og akutt binyrebarksvikt. Barn 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 raske dosereduksjoner. Karakteristiske symptomer er vage og kan omfatte anoreksi, magesmerte, 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. Forsiktighet bør utvises ved overføring av pasienter til behandling med Inuxair, spesielt hvis det er grunn til å tro at binyrebarkfunksjonen er svekket etter tidligere behandling med systemiske steroider.

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 med 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.

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

Inuxair inneholder små mengder etanol (alkohol), 9 mg per dose. Dette tilsvarer 0,25 mg/kg per dose med to inhalasjoner. Ved vanlige doser kan en imidlertid se bort fra etanolinnholdet, som ikke innebærer noen risiko for pasienten.

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 katarakt, glaukom 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 metabolisering 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 kan svekke eller hemme effekten av formoterol. Inuxair bør derfor ikke gis sammen med betablokkere (inkludert øyedråper) med mindre det er sterke grunner.

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, antihistaminer,

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 føre til 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.

Inuxair inneholder en liten mengde etanol. Det er en teoretisk mulighet for interaksjon hos spesielt sensitive pasienter som bruker disulfiram eller metronidazol.

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 er ingen erfaring med eller holdepunkter for at drivgassen HFA-134a er sikker ved graviditet og amming hos mennesker. Studier på effekten av HFA-134a på reproduksjonsfunksjon og embryo-/fosterutvikling hos dyr har imidlertid ikke avdekket noen klinisk relevante bivirkninger.

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 reproduksjonstoksisitet etter høy systemisk eksponering (se 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata). 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 er 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 går over 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/avstå fra å ta 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

Det er ikke sannsynlig at Inuxair har noen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Inuxair inneholder beklometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat, og typen og alvorlighetsgraden av bivirkningene som er forbundet med hvert av virkestoffene kan derfor forventes. Det er ikke gitt noen insidens for ytterligere bivirkninger etter samtidig administrering av de to virkestoffene.

Bivirkninger som er forbundet med beklometasondipropionat og formoterol gitt som en fast kombinasjon (Inuxair) og som de enkelte virkestoffene, er angitt nedenfor, listet etter organklasser. 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 ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Vanlige og mindre vanlige bivirkninger er data hentet fra kliniske studier på astmapasienter og pasienter med KOLS.

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Faryngitt, candidainfeksjon i munnen	Vanlige
	Influensa, soppinfeksjon i munnhulen, candidainfeksjoner i munn, svelg og spiserør, vulvovaginal candidiasis, gastroenteritt, sinusitt, rhinitt, pneumoni*	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Granulocytopeni	Mindre vanlige
	Trombocytopeni	Svært sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet	Allergisk dermatitt	Mindre vanlige
	Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert erytem, ødem i lepper, ansikt, øyne og svelg	Svært sjeldne
Endokrine sykdommer	Binyrebarksuppresjon	Svært sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi, hyperglykemi	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser	Rastløshet	Mindre vanlige
	Psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon, aggresjon, forandret oppførsel (hovedsakelig hos barn)	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Tremor, svimmelhet	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Glaukom, katarakt	Svært sjeldne
	Tåkesyn (se avsnitt 4.4)	Ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint	Otosalpingitt	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Palpitasjoner, forlenget korrigert QT-intervall i EKG, endringer i EKG, takykardi, takyarytmi, atrieflimmer*	Mindre vanlige

	Ventrikulære ekstrasystoler, angina pectoris	Sjeldne
Karsykdommer	Hyperemi, flushing	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Heshet	Vanlige
	Hoste, produktiv hoste, irritasjon i svelget, status asthmaticus, faryngealt erytem	Mindre vanlige
	Paradoksall bronkospasme	Sjeldne
	Dyspné, eksaserbasjon av astma	Svært sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, munntørrehet, dyspepsi, dysfagi, svie på leppene, kvalme, dysgeusi	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus, utslett, hyperhidrose, urtikaria	Mindre vanlige
	Angioødem	Sjeldne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelspasmer, myalgi	Mindre vanlige
	Vekstretardasjon hos barn og ungdom	Svært sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier	Nefritt	Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Perifert ødem	Svært sjeldne
Undersøkelser	Økt C-reaktivt protein (CRP), økt platetall, økt konsentrasjon av frie fettsyrer, økt insulin i blodet, økt konsentrasjon av ketonlegemer i blodet, redusert kortisolnivå i blodet*	Mindre vanlige
	Økt blodtrykk	Mindre vanlig
	Redusert blodtrykk	Sjeldne
	Redusert beintetthet	Svært sjeldne

* Ett relatert, ikke-alvorlig tilfelle av pneumoni ble rapportert av en pasient behandlet med Inuxair 100 mikrogram/6 mikrogram/dose i en pivotal klinisk studie på KOLS pasienter. Andre bivirkninger som ble sett med Inuxair 100 mikrogram/6 mikrogram/dose i kliniske studier på KOLS var reduksjon i kortisolnivået i blodet og atrieflimmer.

Som ved annen inhalasjonsbehandling kan paradoksall bronkospasme oppstå (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

Blant de observerte bivirkningene er de følgende karakteristisk for formoterol:

hypokalemi, hodepine, tremor, palpitasjoner, hoste, muskelspasmer og forlengelse av QTc-intervall.

Bivirkninger som er forbundet med administrering av beklometasondipropionat er:

soppinfeksjoner i munnhulen, candidainfeksjon i munnhulen, heshet, irritasjon i svelget.

Heshet og candidainfeksjoner kan dempes ved å gurgel eller skylle munnen med vann eller pusse tennene etter bruk av preparatet. Candidainfeksjon med symptomer kan behandles med fungicider til lokal bruk mens behandlingen med Inuxair fortsettes.

Systemiske effekter av inhalasjonssteroider (f.eks. beklometasondipropionat) kan forekomme, spesielt ved høye doser forskrevet over lang tid. Disse kan omfatte binyrebarksuppresjon, redusert beinmineraltetthet (BMD), vekstretardasjon hos barn og ungdom, katarakt og glaukom (se også

pkt. 4.4).

Overfølsomhetsreaksjoner inkludert utslett, urtikaria, pruritus, erytem og ødem i øyne, ansikt, lepper og svelg kan også forekomme.

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 det nasjonale meldesystemet som beskrevet på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Inhalerte doser av Inuxair 100 mikrogram/6 mikrogram/dose på opptil tolv kumulative inhalasjoner (totalt beklometasondipropionat 1200 mikrogram, formoterol 72 mikrogram) 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.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved obstruktiv lungesykdom: Adrenergika i kombinasjon med kortikosteroider eller andre midler, ekskl. antikolinergika.

ATC-kode: R03 AK08.

Virkningsmekanismer og farmakodynamiske effekter

Inuxair inneholder beklometasondipropionat og formoterol. Disse to virkestoffene 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 inntreer raskt, innen 1-3 minutter etter inhalasjon, og varer i 12 timer etter en enkelt dose.

Klinisk effekt og sikkerhet for Inuxair

I kliniske studier med voksne ble astmasymptomene og lungefunksjonen bedret og eksaserbasjonene redusert når formoterol ble gitt i tillegg til beklometasondipropionat.

I en 24-ukers studie var effekten på lungefunksjonen etter bruk av Inuxair 100 mikrogram/6 mikrogram/dose HFA minst like god som effekten av den uavhengige kombinasjonen av beklometasondipropionat og formoterol, og bedre enn effekten av beklometasondipropionat gitt alene.

Effekten av Inuxair 200 mikrogram/6 mikrogram/dose HFA, 2 inhalasjoner to ganger daglig, ble evaluert i en 12 ukers pivotal studie som sammenlignet effekten på lungefunksjonen med behandling med beklometasondipropionat monoterapi hos ukontrollerte pasienter med astma med tidligere behandling (høy dose ICS eller middels dose ICS + LABA kombinasjoner). Studien viste superiority for overlegenhet for Inuxair 200 mikrogram/6 mikrogram/dose HFA sammenlignet med BDP HFA i form av endring fra baseline i gjennomsnittlig pre-dose morgen PEF (justert gjennomsnittlig forskjell på 18,53 liter).

I en 24 ukers pivotal studie ble sikkerhetsprofilen til Inuxair 200 mikrogram/6 mikrogram/dose HFA, 2 inhalasjoner to ganger daglig, sammenlignbar med godkjent fast dosekombinasjon (flutikason/salmeterol 500/50, 1 inhalasjon to ganger daglig). Ingen klinisk relevant effekt ble observert med Inuxair 200 mikrogram/6 mikrogram/dose HFA på HPA-aksen etter 6 måneders behandling. Studien viste at hverken Inuxair 200 mikrogram/6 mikrogram/dose og godkjent fast dose kombinasjon var bedre enn beklometason dipropionat monoterapi uten ekstragine partikler (2000 mikrogram/dag) på endringen i morgen FEV₁ før administrering og prosentandel av hele dager uten astma symptomer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den systemiske eksponeringen for virkestoffene beklometasondipropionat og formoterol i den faste kombinasjonen Inuxair er sammenlignet med de to enkeltkomponentene.

I en farmakokinetisk studie med friske personer som ble behandlet med en enkeltdose Inuxair fast kombinasjon (4 inhalasjoner med 100 mikrogram/6 mikrogram/dose) eller en enkeltdose med beklometasondipropionat KFK (4 inhalasjoner med 250 mikrogram) og formoterol HFA (4 inhalasjoner med 6 mikrogram), var AUC for den aktive hovedmetabolitten av beklometasondipropionat (beklometason-17-monopropionat) og maksimal plasmakonsentrasjon henholdsvis 35 % og 19 % lavere med den faste kombinasjonen enn med formuleringen av beklometasondipropionat KFK uten ekstra små partikler. Absorpsjonshastigheten var derimot høyere (0,5 vs. 2 timer) med den faste kombinasjonen sammenlignet med formuleringen av beklometasondipropionat KFK uten ekstra små partikler alene.

For formoterol var maksimal plasmakonsentrasjon den samme etter administrering av den faste og den valgte kombinasjonen, og den systemiske eksponeringen var litt høyere etter administrering av Inuxair enn med den valgte kombinasjonen.

Det var ingen holdepunkter for farmakokinetiske eller farmakodynamiske (systemiske) interaksjoner mellom beklometasondipropionat og formoterol.

En farmakokinetikkstudie med friske frivillige med aktivt kull-blokade viste at biotilgjengeligheten fra lungene av beklometason-17-monopropionat i Inuxair 200 mikrogram/6 mikrogram/dose formulering er doseproporsjonal med den for 100 mikrogram/6 mikrogram/dose styrken kun for AUC.

{Gjennomsnittlig ratio mellom systemisk biotilgjengelighet i 200 mikrogram/6 mikrogram/dose formulering og i 100 mikrogram/6 mikrogram/dose styrken er lik 91,63 (90% konfidensintervall: 83,79; 100,20)}. For formoterolfumarat gjennomsnittsforskjellen mellom systemisk biotilgjengelighet i 200 mikrogram/6 mikrogram/dose formulering og i 100 mikrogram/6 mikrogram/dose styrke på 86,15 (90% konfidensintervall: 75,94; 97,74).

I en annen farmakokinetikk-studie med friske frivillige uten kull blokade, var den systemiske

eksponeringen for beklometason-17-monopropionate i Inuxair 200 mikrogram/6 mikrogram/dose formulering vist å være dose proporsjonal med den til 100 mikrogram/6 mikrogram/dose styrken {gjennomsnittlig forhold mellom systemisk biotilgjengelighet i 200 mikrogram/6 mikrogram/dose formulering og i 100 mikrogram/6 mikrogram/dose styrke var 89,2 (90% konfidensintervall: 79,8; 99,7)}. Den totale systemiske eksponeringen av formoterolfumarat var uendret; {gjennomsnittlig forhold mellom systemisk biotilgjengelighet i 200 mikrogram/6 mikrogram/dose formulering og i 100 mikrogram/6 mikrogram/dose styrken er lik 102,2 (90% konfidensintervall: 90,4; 115,5)},

Bruk av Inuxair 200 mikrogram/6 mikrogram/dose med AeroChamber Plus® inhalasjonskammer økte tilførselen av beklometasondipropionats aktive metabolitt beklometason-17-monopropionat og formoterol til lungene med henholdsvis 25 % og 32 %, sammenlignet med bruk av standardinhalator i en studie med friske, frivillige. Den totale systemiske eksponeringen var svakt redusert med 17 % for beklometason-17-monopropionat og formoterol med 17 % og økt for uendret beklometasondipropionat (med 54%).

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 produget beklometasondipropionat.

Absorpsjon, distribusjon og biotransformasjon

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 aktiv metabolitt kommer fra lungene (36 %) og fra gastrointestinal absorpsjon av dosen som svelges. Biotilgjengeligheten av beklometasondipropionat som svelges er ubetydelig, men presystemisk omdanning til beklometason-17-monopropionat resulterer imidlertid i at 41 % av dosen absorberes som den aktive metabolitten. Det er en tilnærmet lineær økning i systemisk eksponering med økende inhalert dose. Den absolute biotilgjengeligheten etter inhalasjon 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). Bindingen til plasmaproteiner er moderat høy.

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 for 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.

Biotransformasjon

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 metabolisering. 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 skiller 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, men da formoterol primært elimineres via hepatisk metabolisme, kan det forventes en økt eksponering hos pasienter med alvorlig levercirrhose.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisiteten som er sett i dyrestudier med beklometasondipropionat og formoterol, gitt i kombinasjon eller separat, var hovedsakelig effekter forbundet med overdrevet farmakologisk aktivitet. Effektene er forbundet med den immunsuppressive effekten av beklometasondipropionat og med de kjente kardiovaskulære effektene av formoterol som hovedsakelig er vist hos hunder. Det er verken sett økt toksisitet eller gjort uventede funn ved administrering av kombinasjonen.

Reproduksjonsstudier hos rotter viste doseavhengige effekter. Kombinasjonen ble forbundet med redusert fertilitet hos kvinner og embryoføtal toksisitet. Det er kjent at høye doser av kortikosteroider til drektige dyr 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 potensial. 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.

Prekliniske data for den KFK-frie drivgassen HFA-134a indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Norfluran (HFA-134a)
Etanol, vannfri
Saltsyre

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

21 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Før utlevering til pasient:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C) (i maksimalt 18 måneder).

Etter utlevering:

Oppbevares ved høyst 25 °C (i maksimalt 3 måneder).

Beholderen inneholder væske under trykk. Ikke utsett for temperaturer over 50 °C. Ikke punkter beholderen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Inhalasjonsoppløsningen er fylt i en aluminiumsbelagt trykkbeholder som er forseglet med en doseringsventil og tilpasset en inhalator av polypropylenplast med innebygd doseteller (120 doser per pakning) eller doseindikator (180 doser per pakning), munnstykke og en beskyttelseshette av plast.

Hver pakning inneholder:

- 1 trykkbeholder med 120 doser, eller
- 2 trykkbeholdere med 120 doser i hver, eller
- 1 trykkbeholder med 180 doser

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Til apoteket:

Påfør dato for utlevering til pasienten på pakningen.

Sørg for at det er minst 3 måneder mellom utleveringsdato og utløpsdatoen som er trykt på pakningen.

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)

14-10186

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16.09.201

Dato for siste fornyelse: 15.07.2020

10. OPPDATERINGSDATO

14.11.2023