

15. december 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Innovair Nexthaler, inhalationspulver 100+6 mikrogram/dosis (2care4)**

**0. D.SP.NR.**

25568

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Innovair Nexthaler

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver afmålt dosis med 10 mg inhalationspulver indeholder:

100 mikrogram beclometasondipropionat, vandfri og 6 mikrogram formoterolfumarat­dihydrat.

Dette svarer til en afgivet dosis (den dosis som kommer ud af ventilen) på 81,9 mikrogram beclometasondipropionat, vandfri og 5,0 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver inhalation indeholder 9,9 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationspulver (2care4)

Flerdosisinhalatoren indeholder et hvidt eller næsten hvidt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

**ASTMA**

Innovair Nexthaler er indiceret til regelmæssig behandling af astma, hvor anvendelse af en kombination (kortikosteroider til inhalation og langtidsvirkende beta2-agonist) er hensigtsmæssig:

* patienter, der ikke er velkontrollerede på kortikosteroider til inhalation og hurtigvirkende beta2-agonister ’ved behov’ eller,
* patienter, der allerede er velkontrollerede på både kortikosteroider til inhalation og langtidsvirkende beta2-agonister.

Innovair Nexthaler er indiceret til voksne.

KOL

Symptomatisk behandling af patienter med svær KOL (FEV1 < 50 % af forventet normalværdi) og tidligere gentagne eksacerbationer, som har betydelige symptomer på trods af regelmæssig behandling med langtidsvirkende bronkodilatorer.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Innovair Nexthaler er til inhalationsbrug.

**ASTMA**

Innovair Nexthaler er ikke beregnet som initierende behandling af astma. Doseringen af Innovair Nexthaler er individuel og bør justeres efter sygdommens sværhedsgrad. Dette bør ikke kun overvejes, når behandling med et kombinationsprodukt indledes, men også ved justering af dosis. Hvis en patient har behov for en dosiskombination, som er forskellig fra den i kombinationsinhalatoren, bør der ordineres beta2-agonister og/eller kortikosteroider i passende doser i separate inhalatorer.

På grund af den ekstra fine partikelstørrelsesfordeling skal dosis justeres, når patienter overgår til Innovair Nexthaler inhalationspulver fra en formulering, som ikke har denne ekstra fine partikelstørrelsesfordeling. Når patienter skifter fra tidligere behandlinger, bør det tages i betragtning, at den anbefalede daglige dosis af beclometasondipropionat med Innovair Nexthaler er lavere end den anbefalede dosis af tidligere anvendte beclometasondipropionat-holdige lægemidler uden ekstra fine partikler, og dosen skal justeres til den enkelte patient. Dosisjustering er dog ikke nødvendig hos patienter, som skifter til Innovair Nexthaler inhalationspulver fra Innovair inhalationsspray, opløsning, i trykbeholder.

Der er to fremgangsmåder til behandling:

1. **Vedligeholdelsesbehandling**: Innovair Nexthaler tages som almindelig vedligeholdelsesbehandling sammen med en separat hurtigvirkende bronkodilator efter behov.

**B. Vedligeholdelses- og lindrende behandling**:Innovair Nexthaler tages som almindelig vedligeholdelsesbehandling og efter behov ved astmasymptomer.

1. **Vedligeholdelsesbehandling**

Patienterne bør rådes til altid at have deres separate hurtigvirkende bronkodilator tilgængelig til hurtig indsættende effekt.

*Anbefalede doser til voksne fra 18 år og ældre*

En eller to inhalationer to gange daglig.

Maksimumdosis er 4 inhalationer daglig.

**B. Vedligeholdelses- og lindrende behandling**

Patienterne tager deres daglige vedligeholdelsesdosis af Innovair Nexthaler, og i tillæg tager de Innovair Nexthaler efter behov ved astmasymptomer. Patienterne bør rådes til altid at have Innovair Nexthaler tilgængelig til hurtig indsættende effekt.

Innovair Nexthaler vedligeholdelses- og lindrende behandling skal især overvejes til patienter med:

* ikke fuldstændigt kontrolleret astma og ved behov for lindrende medicin
* astmaeksacerbationer i anamnesen, som krævede medicinsk intervention

Der er behov for nøje overvågning for dosisrelaterede bivirkinger hos patienter, som ofte tager et højt antal Innovair Nexthaler-inhalationer på behovsbasis.

***Anbefalede doser til voksne fra 18 år:***

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 1 inhalation to gange dagligt (1 inhalation om morgenen og 1 inhalation om aftenen).

Patienterne bør tage 1 ekstra inhalation efter behov ved symptomer. Hvis symptomerne fortsat findes efter nogle få minutter, skal der tages en ekstra inhalation.

**Den maksimale daglige dosis er 8 inhalationer.**

Patienter, der dagligt har et hyppigt forbrug af disse inhalationer til hurtig indsættende effekt, tilrådes kraftigt at søge læge. Deres astma bør bedømmes igen, og deres vedligeholdelsesbehandling bør genovervejes.

*Anbefalede doser til børn og unge under 18 år*

**Innovair Nexthalers sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikkeklarlagt. Innovair Nexthaler bør af sikkerhedsmæssige årsager ikke benyttes af børn i alderen 5 – 11 år. Tilgængelig data for denne aldersgruppe er opsummeret i pkt. 5.1 og 5.2. De foreliggende kliniske data vedrørende unge i alderen 12-17 år er opsummeret i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.**

Patienterne bør løbende kontrolleres af en læge, så dosis af Innovair Nexthaler forbliver optimal og kun ændres i samråd med lægen. Dosis bør titreres til den laveste dosis, hvormed effektiv kontrol af symptomer kan fastholdes. Når kontrol af symptomerne kan vedligeholdes med den laveste anbefalede dosis, kan næste skridt eventuelt være at forsøge med kortikosteroid til inhalation alene.

Patienterne skal gøres opmærksomme på, at de skal tage Innovair Nexthaler hver dag, også når de ikke har symptomer.

KOL

*Anbefalede doser til voksne fra 18 år og ældre*

To inhalationer to gange daglig.

Specielle patientgrupper  
Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre.

Der foreligger ingen data vedrørende anvendelse af Innovair Nexthaler hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion (se pkt. 5.2).

**Administration**

Nexthaler er en åndedrætsaktiveret inhalator. Det er påvist, at patienter med moderat og svær astma og KOL-patienter er i stand til at frembringe tilstrækkeligt inspiratorisk flow til at udløse dosen fra Nexthaler (se pkt. 5.1). Afgivelsen af Innovair Nexthaler er flow-uafhængig i det inspiratoriske flow-område, som denne patientpopulation kan opnå gennem inhalatoren.

Vellykket behandling kræver korrekt anvendelse af Nexthaler-inhalatoren. Patienten bør rådes til at læse indlægssedlen omhyggeligt og til at følge brugsanvisningen i indlægssedlen. Ordinerende læger kan finde samme brugsanvisning nedenfor.

Det antal doser, der vises i vinduet på underdelen, bliver ikke lavere, når patienten lukker låget, hvis patienten ikke har inhaleret igennem inhalatoren.

Patienten skal instrueres i kun at åbne låget på inhalatoren, når det er nødvendigt. Hvis patienten åbner inhalatoren uden at inhalere og så lukker låget igen, bliver dosen flyttet tilbage til pulverreservoiret i inhalatoren; næstfølgende dosis kan inhaleres uden problemer.

Patienterne bør skylle munden eller gurgle med vand eller børste tænder efter inhalation (se pkt. 4.4).

# BRUGSVEJLEDNING TIL NEXTHALER-INHALATOR

Innovair Nexthaler findes tilgængelig i to inhalationsstørrelser:

* en inhalator der giver 120 inhalationer
* en inhalator der giver 180 inhalationer

1. **Indhold i pakningen**

For oplysninger om indholdet af pakningen, se afsnit 6.5.

**Hvis indholdet i pakningen ikke stemmer overens med hvad der er beskrevet i afsnit 6.5, skal du returnere inhalatoren til den person, der udleverede den og få en ny.**

1. **Almene advarsler og forsigtighedsregler**

* **Tag ikke** inhalatoren ud af posen, hvis du ikke skal bruge den med det samme.
* Brug kun inhalatoren som anvist.
* Hold låget tillukket, indtil du skal tage en dosis fra inhalatoren.
* Opbevar inhalatoren på et rent og tørt sted, når den ikke er i brug.
* Forsøg **aldrig** at skille din Nexthaler-inhalator ad.

1. **Nexthaler-inhalatorens vigtigste egenskaber**

|  |  |
| --- | --- |
| **120**  Ved brug af inhalator der giver 120 inhalationer  Immagine2  Låg  Dosistællervindue  Lufthul  Mundstykke | **180**  Ved brug af inhalator der giver 180 inhalationer    Dosistællervindue  Låg  Lufthul  Mund-stykke |

Du tager en dosis fra din Nexthaler-inhalator ved at følge tre simple trin: Åbn, inhaler, luk.

1. **Det skal du gøre, før du burger en ny Nexthaler-inhalator**
2. **Åbn posen, og tag inhalatoren ud.** 
   * **Brug ikke** inhalatoren, hvis posen ikke er forseglet, eller hvis posen er i stykker – returnér den til den person, der udleverede den, og få en ny.
   * Brug etiketten på kartonen til at skrive datoen du åbnede posen.
3. **Kontrollér inhalatoren.**
   * Hvis inhalatoren ser defekt eller skadet ud, skal du returnere den til den person, der udleverede den, og få en ny.
4. **Kontrollér dosistællervinduet. Hvis inhalatoren er helt ny, viser dosistællervinduet ”120 eller 180”.** 
   * Brug **ikke** en ny inhalator, hvis tallet i vinduet er lavere end ”120 eller 180” – returner inhalatoren til den person, der udleverede den, og få en ny.

|  |  |
| --- | --- |
| **120**  Ved brug af inhalator der giver 120 inhalationer | **180**  Ved brug af inhalator der giver 180 inhalationer |

1. **Sådan skal du bruge Nexthaler-inhalatoren**

* Hvis du ikke er sikker på, at du får din dosis korrekt, skal du kontakte apotekspersonalet eller din læge
* Hvis du ikke er sikker på, om dosistælleren er gået ned efter en inhalation, skal du vente til din næste planlagte dosis og tage den som normalt. Tag ikke en ekstra dosis.

**E.1. Åbn**

1. **Anbring inhalatoren i stående stilling, og hold godt fast om den.**
2. **Kontrollér antallet af resterende doser: hvis tallet er mellem “1” og “120 eller 180”, er der doser tilbage.**

* Hvis der er et “0” i dosistællervinduet, er der ikke flere doser tilbage – bortskaf inhalatoren og få en ny

1. **Åbn låget helt.**

|  |  |
| --- | --- |
| **120**  Ved brug af inhalator der giver 120 inhalationer | **180**  Ved brug af inhalator der giver 180 inhalationer |

1. **Inden du inhalerer, skal du puste så meget ud, som du kan uden at føle ubehag.**
   * Pust **ikke** ud gennem inhalatoren.

**E.2 Inhaler**

**Om muligt skal du stå eller sidde oprejst, når du inhalerer.**

1. **Tag inhalatoren op til munden, og anbring læberne omkring mundstykket.**
   * Du må **ikke** dække for lufthullet, når ud holder inhalatoren.
   * Du må **ikke** inhalere gennem lufthullet.
2. **Tag en hurtig og dyb indånding gennem munden.** 
   * Du kan måske smage det, når du tager dosen.
   * Du kan måske høre eller føle et klik, når du tager dosen.
   * Du må **ikke** inhalere gennem næsen.
   * Du må **ikke** fjerne inhalatoren fra læberne under inhalationen.



1. **Tag inhalatoren væk fra munden.**
2. **Hold vejret i 5 til 10 sekunder, eller så længe som du kan uden at føle ubehag.**
3. **Pust langsom ud.**
   * Pust **ikke** ud gennem inhalatoren.

**E.3. Luk**

1. **Anbring igen inhalatoren i stående stilling, og luk låget helt.**
2. **Kontrollér, at dosistælleren er gået et tal ned.**

|  |  |
| --- | --- |
| **120**  Ved brug af inhalator der giver 120 inhalationer | **180**  Ved brug af inhalator der giver 180 inhalationer |

1. **Hvis du skal tage endnu en dosis, skal du gentage trin E.1 til E.3.**
2. **Rengøring**

* Det er normalt ikke nødvendigt at rengøre inhalatoren.
* Om nødvendigt kan du rengøre inhalatoren efter brug med en tør klud eller serviet.
  + Rengør **ikke** inhalatoren med vand eller anden væske. Hold den tør.

1. **Opbevaring**

For information om opbevaring og bortskaffelse, se pkt. 6.4 og 6.6

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Det anbefales at nedtrappe dosen, når behandlingen skal seponeres. Behandlingen bør ikke seponeres brat.

Behandling af astma bør normalt følge et trinvist program, og patientens respons bør monitoreres klinisk og ved hjælp af lungefunktionstest.

Hvis patienterne synes, at behandlingen ikke er effektiv, skal de søge læge. Stigende forbrug af bronkodilatorer med hurtigt indsættende effekt indikerer en forværring af den underliggende sygdom og berettiger en revurdering af astmabehandlingen. Pludselig eller progressiv forværring af astmaen er potentielt livstruende, og patienten bør øjeblikkeligt tilses af en læge. Det bør overvejes, om der er behov for at øge behandlingen med kortikosteroider, enten som inhalationsbehandling eller oral behandling, eller antibiotikabehandling, hvis der er mistanke om en infektion.

Patienter bør ikke initieres på Innovair Nexthaler under en eksacerbation eller ved signifikant forværring eller akut forværret astma. Alvorlige astmarelaterede bivirkninger og eksacerbationer kan forekomme under behandling med Innovair Nexthaler. Patienter skal opfordres til at fortsætte behandlingen, men søge læge, hvis astmasymptomerne forbliver ukontrollerede eller bliver værre, efter Innovair Nexthaler er initieret.

Som ved anden inhalationsbehandling kan paradoks bronkospasme forekomme med akut øget hvæsen, hoste og stakåndethed efter inhalation. Dette skal omgående behandles med en hurtigvirkende bronkodilator til inhalation. Innovair Nexthaler skal omgående seponeres. Patienten skal vurderes, og der skal om nødvendigt gives anden behandling.

Innovair Nexthaler er ikke beregnet som initierende behandling af astma.

Patienter bør rådes til altid at have deres hurtigvirkende bronkodilator på sig til behandling af akutte astmaanfald, enten Innovair Nexthaler (til patienter, der anvender Innovair Nexthaler som vedligeholdelses- og lindrende behandling) eller som separat hurtigvirkende bronkodilator (til patienter, der anvender Innovair Nexthaler kun som vedligeholdelsesbehandling).

Patienter bør mindes om at tage Innovair Nexthaler dagligt som ordineret, også når de er symptomfri. De lindrende inhalationer af Innovair Nexthaler bør tages ved astmasymptomer, men er ikke beregnet til regelmæssig profylaktisk brug, f.eks. inden motion. Til sådan brug bør en separat hurtigvirkende bronkodilator overvejes.

Når astmasymptomerne er under kontrol, kan det overvejes gradvist at reducere dosis af Innovair Nexthaler. Det er vigtigt at følge patienterne regelmæssigt under nedtrapning af behandlingen. Den laveste effektive dosis af Innovair Nexthaler bør anvendes (se pkt. 4.2).

Pneumoni hos KOL-patienter

Der er set en øget forekomst af pneumoni, herunder pneumoni, der krævede hospitalsindlæggelse, hos KOL-patienter, der fik kortikosteroider til inhalation. Der er visse tegn på, at der er en øget risiko for pneumoni, når steroiddosis øges, men dette er ikke blevet vist endegyldigt på tværs af studierne.

Der er ikke fundet afgørende klinisk evidens på forskelle i risikoen for pneumoni mellem de enkelte klasser af kortikosteroider til inhalation.

Lægen skal være opmærksom på mulig udvikling af pneumoni hos KOL-patienter, da de kliniske tegn på sådanne infektioner ligner symptomerne på KOL-eksacerbationer.

Risikofaktorer for pneumoni hos KOL-patienter inkluderer aktiv rygning, højere alder, lavt BMI (body mass index) og svær KOL.

Systemiske bivirkninger kan opstå efter anvendelse af kortikosteroid til inhalation, især ved høje doser givet i længere perioder. Disse bivirkninger er langt mindre sandsynlige end ved behandling med perorale kortikosteroider. Eventuelle systemiske bivirkninger kan omfatte: Cushings syndrom, Cushing-lignende træk, binyrebarksuppression, væksthæmning hos børn og unge, nedsat mineraltæthed i knogler, katarakt, glaukom og sjældnere, en række psykiske og adfærdsrelaterede bivirkninger, herunder psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (specielt hos børn). Derfor er det vigtigt, at dosis af kortikosteroider til inhalation titreres til den laveste dosis, der giver effektiv astmakontrol.

Længerevarende behandling af patienter med høje doser af kortikosteroider til inhalation kan resultere i binyrebarksuppression og akut binyrebarkinsufficiens. Børn og unge under 16 år, som inhalerer højere doser af beclometasondipropionat end anbefalet, kan være særligt udsatte. Situationer, som potentielt kan udløse akut binyreinsufficiens, omfatter traumer, kirurgi, infektion eller hurtig dosisreduktion. Symptomerne på dette er typisk svage og kan omfatte anoreksi, abdominalsmerter, vægttab, træthed, hovedpine, kvalme, opkastning, hypotension, nedsat bevidsthedsniveau, hypoglykæmi og krampeanfald. Yderligere systemisk behandling med kortikosteroider bør overvejes i perioder med stress eller elektive operationer.

Patienter, som skifter fra perorale kortikosteroider til kortikosteroider til inhalation, kan være i risiko for nedsat binyrefunktion i længere tid. Patienter, som tidligere har haft akut behov for høje doser kortikosteroider til inhalation, eller som har fået langtidsbehandling med høje doser kortikosteroider til inhalation, kan også være i risikogruppen. Denne risiko for residualsvækkelse skal altid huskes i krisesituationer og ved elektive situationer, som sandsynligvis vil medføre stress, og passende behandling med kortikosteroider må overvejes. Graden af nedsat binyrefunktion kan kræve, at man må rådføre sig med en specialist før elektive operationer.

Innovair Nexthaler bør administreres med forsigtighed hos patienter med aktiv eller latent lungetuberkulose, svampe- og virusinfektioner i luftvejene.

Innovair Nexthaler bør anvendes med forsigtighed (hvilket kan inkludere monitorering) hos patienter med hjerterytmeforstyrrelser, især atrioventrikulært blok af tredje grad og takyarytmi, idiopatisk subvalvulær aortastenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, iskæmisk hjertesygdom, svær hjerteinsufficiens, svær arteriel hypertension og aneurisme.

Der bør også udvises forsigtighed ved behandling af patienter med etableret eller formodet forlængelse af QTc-intervallet, både kongenit og lægemiddelforårsaget (QTc > 0,44 sekunder). Formoterol i sig selv kan forårsage forlængelse af QTc-intervallet.

Der bør også udvises forsigtighed, når Innovair Nexthaler anvendes hos patienter med tyrotoksikose, diabetes mellitus, fæokromocytom og ubehandlet hypokaliæmi.

Behandling med beta2-agonister kan resultere i potentielt alvorlig hypokaliæmi. Der bør udvises særlig forsigtighed i tilfælde af svær astma, da denne virkning kan blive forstærket af hypoksi. Hypokaliæmi kan også blive forstærket af samtidig behandling med andre lægemidler, som kan forårsage hypokaliæmi, såsom xanthinderivater, steroider og diuretika (se pkt. 4.5). Der bør også udvises forsigtighed hos patienter med ustabil astma, som eventuelt bruger en række akutvirkende bronkodilatorer. Det anbefales at overvåge serumkaliumniveauerne i sådanne situationer.

Inhalation af formoterol kan forårsage en stigning i blodglucoseniveauerne. Derfor bør blodglucose monitoreres nøje hos patienter med diabetes.

Hvis der planlægges anæstesi med halogenerede anæstetika, skal det sikres, at Innovair Nexthaler ikke administreres i mindst 12 timer før start af anæstesien, da der er risiko for hjertearytmier.

Patienterne bør rådes til at skylle munden eller gurgle med vand eller børste tænder efter inhalation af den ordinerede dosis for at minimere risikoen for orofaryngeale svampeinfektioner og dysfoni.

Lægemidlet indeholder lactose. Lactose indeholder små mængder af mælkeproteiner, som kan forårsage allergiske reaktioner. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galaktoseintolerans, total laktasemangel eller glukose/galaktosemalabsorption.

Synsforstyrrelser

Ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakokinetiske interaktioner

Beclometasondipropionat gennemgår en meget hurtig metabolisme via esteraseenzymer.

Beclometason er mindre afhængig af CYP3A-metabolisering end visse andre kortikosteroider, og generelt er interaktion ikke sandsynlig. Muligheden for systemiske bivirkninger ved samtidig behandling med potente CYP3A-hæmmere (f.eks. ritonavir eller cobicistat) kan dog ikke udelukkes, og der skal derfor udvises forsigtighed og sikres tilstrækkelig overvågning under behandling med disse stoffer.

Farmakodynamiske interaktioner

Betablokkere (inklusive øjendråber) bør undgås hos astmapatienter. Hvis der anvendes betablokkere af tvingende årsager, vil virkningen af formoterol blive reduceret eller ophævet.

Anvendelse af andre beta-adrenerge lægemidler have en potentielt additiv virkning. Derfor skal der udvises forsigtighed, når theophyllin eller andre beta-adrenerge lægemidler ordineres samtidig med formoterol.

Samtidig behandling med quinidin, disopyramid, procainamid, phenothiaziner, visse antihistaminer (f.eks. terfenadin), monoaminooxidasehæmmere og tricykliske antidepressiva kan forlænge QTc-intervallet og øge risikoen for ventrikulære arytmier.

Desuden kan L-dopa, L-thyroxin, oxytocin og alkohol svække hjertets tolerance overfor beta2-sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminooxidasehæmmere, inklusive stoffer med lignende egenskaber, såsom furazolidon og procarbazin, kan fremskynde hypertensive reaktioner.

Der er øget risiko for arytmier hos patienter, der samtidig er i anæstesi med halogenerede hydrocarboner.

Samtidig behandling med xanthinderivater, steroider eller diuretika kan forstærke en mulig hypokaliæmisk virkning af beta2-agonister (se pkt. 4.4). Hypokaliæmi kan øge tilbøjeligheden til arytmier hos patienter, som er i behandling med digitalisglykosider.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Der er ingen data vedrørende human brug. I dyrestudier med rotter var tilstedeværelsen af beclometasondipropionat i høje doser under en kombineret behandling forbundet med nedsat fertilitet i hunrotter og embryotoksicitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der foreligger ingen relevante kliniske data omhandlende brugen af Innovair Nexthaler hos gravide kvinder. Dyrestudier med brug af beclometasondipropionat og formoterol i kombination viste evidens for reproduktions- og føtotoksicitet efter høj systemisk eksponering (se pkt. 5.3). Administration af kortikosteroider i høje doser til drægtige dyr vides at forårsage abnormiteter i fosterudviklingen, herunder ganespalte og intrauterin væksthæmning. På grund af beta2-sympatomimetikas tokolytiske virkning bør der udvises særlig forsigtighed i tiden op til fødslen. Brug af formoterol bør ikke anbefales under graviditet og især ikke i slutningen af graviditeten eller under fødslen, medmindre der ikke er andre (mere sikre) anerkendte alternativer.

Det bør kun overvejes at anvende Innovair Nexthaler under graviditet, hvis de forventede behandlingsfordele overstiger de potentielle risici.

Amning

Der foreligger ingen relevante kliniske data omhandlende brugen af Innovair Nexthaler hos ammende kvinder.

Selvom der ikke foreligger tilgængelige data fra dyreforsøg, er det rimeligt at formode, at beclometasondipropionat, ligesom andre kortikosteroider, udskilles i modermælk.

Selvom det er ukendt, om formoterol udskilles i human mælk, er det fundet i brystmælken hos diegivende dyr.

Det bør kun overvejes at administrere Innovair Nexthaler til kvinder, der ammer, hvis de forventede behandlingsfordele overstiger de potentielle risici.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Innovair Nexthaler seponeres/undgås, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Innovair Nexthaler påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Den mest almindelige bivirkning er tremor. I et 12-ugers klinisk forsøg med Innovair Nexthaler blev tremor kun set med det højeste dosisregime (2 inhalationer to gange daglig), og det forekom hyppigst i begyndelsen af behandlingen og var af mild sværhedsgrad. Ingen patienter blev trukket ud af forsøget som følge af tremor.

Erfaring fra kliniske forsøg med astmapatienter

Sikkerheden af Innovair Nexthaler blev vurderet i et aktivt- og placebokontrollerede kliniske forsøg, hvor 719 patienter på 12 år og derover med astma af forskellig sværhedsgrad blev eksponeret for lægemidlet. Bivirkningshyppigheden i nedenstående tabel henfører til astmatiske patienter på 12 år og derover og er baseret på sikkerhedsresultaterne fra to kliniske pivotalforsøg, hvor Innovair Nexthaler blev administreret i de doser, som er anbefalet i dette produktresumé, i en periode på 8-12 uger. Der blev ikke set nogen psykiske forstyrrelser i de kliniske forsøg med Innovair Nexthaler, men sådanne er inkluderet i tabellen som en potentiel klasseeffekt af kortikosteroider til inhalation.

Bivirkninger, som er blevet forbundet med beclometasondipropionat og formoterol administreret som en fast kombination (Innovair Nexthaler), er angivet nedenfor, hvor de er anført efter systemorganklasse. Hyppighederne er defineret som: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed** |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Nasofaryngitis, | Ikke almindelig |
| Oral candidiasis | Ikke almindelig |
| Pneumoni (hos KOL-patienter) | Almindelig |
| Metabolisme og ernæring | Hypertriglyceridæmi | Ikke almindelig |
| Psykiske forstyrrelser | Psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression, aggression, adfærdsrelaterede bivirkninger (overvejende hos børn) | Ikke kendt |
| Øjne | Sløret syn (se også pkt. 4.4) | Ikke kendt |
| Nervesystemet | Tremor | Almindelig |
| Hovedpine | Ikke almindelig |
| Hjerte | Takykardi | Ikke almindelig |
| Sinusbradykardi | Ikke almindelig |
| Angina pectoris | Ikke almindelig |
| Myokardieiskæmi | Ikke almindelig |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Irritation i halsen, forværring af astma | Ikke almindelig |
| Dyspnø | Ikke almindelig |
| Orofaryngeale smerter | Ikke almindelig |
| Dysfoni | Ikke almindelig |
| Hoste | Ikke almindelig |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme | Ikke almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Træthed, | Ikke almindelig |
| Irritabilitet | Ikke almindelig |
| Undersøgelser | QT-forlængelse på elektrokardiogram | Ikke almindelig |
| Nedsat niveau af frit kortisol i urinen | Ikke almindelig |
| Nedsat kortisol i blodet | Ikke almindelig |
| Forøget kalium i blodet | Ikke almindelig |
| Forøget glucose i blodet | Ikke almindelig |
| Dårlig r-bølge-progression på elektrokardiogram | Ikke almindelig |

Blandt de observerede bivirkninger, er de bivirkninger, der typisk er forbundet med formoterol: Tremor, hovedpine, takykardi, sinusbradykardi, angina pectoris, myokardieiskæmi, QT-forlængelse.

Blandt de observerede bivirkninger, er de bivirkninger, der typisk er forbundet med beclometasondipropionat: Nasofaryngitis, oral candidiasis, dysfoni, irritation i halsen, irritabilitet, nedsat niveau af frit kortisol i urinen, nedsat kortisol i blodet, forøget glucose i blodet.

Yderligere bivirkninger, som ikke blev set i de kliniske forsøg med Innovair Nexthaler, men som er typiske i forbindelse med administration af inhaleret beclometasondipropionat, omfatter andre orale svampeinfektioner og pneumoni. Der er undertiden rapporteret om smagsforstyrrelser i forbindelse med behandling med kortikosteroider til inhalation.

Se pkt. 4.4 vedrørende foranstaltninger, der kan minimere forekomsten af orale svampeinfektioner, oral candidiasis og dysfoni.

Der kan opstå systemiske bivirkninger efter anvendelse af kortikosteroider til inhalation (f.eks. beclometasondipropionat), især ved administration af høje doser i længere perioder. Disse bivirkninger kan omfatte: Cushings syndrom, Cushing-lignende træk, binyrebarksuppression, nedsat mineraltæthed i knogler, væksthæmning hos børn og unge, katarakt og glaukom (se også pkt. 4.4).

Yderligere bivirkninger, som ikke blev set i de kliniske forsøg med terapeutiske doser af Innovair Nexthaler, men som er typiske i forbindelse med administration af beta2-agonister, såsom formoterol, omfatter palpitationer, atrieflimren, ventrikulære ekstrasystoler, takyarytmi, potentielt alvorlig hypokaliæmi og blodtryksfald/-stigning. Der er af og til rapporteret om insomni, svimmelhed, rastløshed og angst under behandling med formoterol til inhalation. Formoterol kan også forårsage muskelkramper og myalgi.

Der er rapporteret om overfølsomhedsreaktioner, herunder udslæt, urticaria, pruritus og erytem samt ødem i øjet, ansigtet, læberne og svælget (angioødem).

Som ved anden inhalationsbehandling kan der forekomme paradokse bronkospasmer med forøget hvæsende vejrtrækning, hoste og stakåndethed umiddelbart efter administration (se også pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Tilgængelige farmakokinetiske data understøtter ikke sikkerheden af Innovair Nexthaler til børn i alderen 5–11 år. Der er begrænset klinisk information om unge i alderen 12-17 år (se pkt. 4.2, 5.1, og 5.2). I et 12-ugers randomiseret klinisk forsøg med voksne og unge fik 162 unge i alderen 12-17 år med moderat til svær astma Innovair Nexthaler eller den tilsvarende inhalationsspray, opløsning,1 eller 2 inhalationer to gange daglig. Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger var ikke anderledes hos unge end hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Den højeste anbefalede dosis af Innovair Nexthaler som enkeltadministration er 2 inhalationer. Administration af fire kumulative inhalationer af Innovair Nexthaler (i alt 400 mikrogram beclometasondipropionat og 24 mikrogram formoterol givet som en enkelt dosis) er blevet undersøgt hos astmapatienter. Den kumulative behandling forårsagede ikke nogen abnorm, klinisk relevant virkning på vitale tegn, og der blev hverken set alvorlige eller svære bivirkninger (se også pkt. 4.8).

Hvad angår formuleringen inhalationsspray, opløsning, er der foretaget undersøgelser af inhalation af op til tolv kumulative udløste spraydoser (i alt 1200 mikrogram beclometasondipropionat, 72 mikrogram formoterol) hos astmatiske patienter. De kumulative behandlinger medførte ikke abnorme virkninger på vitale tegn, og der blev hverken observeret alvorlige eller svære bivirkninger.

For høje doser af formoterol kan forårsage virkninger, der er for beta2-adrenerge agonister: kvalme, opkastning, hovedpine, tremor, somnolens, palpitationer, takykardi, ventrikulære arytmier, forlænget QTc-interval, metabolisk acidose, hypokaliæmi, hyperglykæmi.

I tilfælde af overdosering af formoterol kan understøttende og symptomatisk behandling være nødvendig. Ved alvorlige tilfælde bør patienten indlægges. Brug af kardioselektive betablokkere kan overvejes, men der skal udvises særlig forsigtighed, da brug af betablokkere kan fremkalde bronkospasme. Serumkalium bør monitoreres.

Akut inhalation af beclometasondipropionat i doser, som er større end anbefalet, kan medføre forbigående binyrebarksuppression. Dette kræver ikke akut behandling, da binyrefunktionen restitueres i løbet af nogle få dage, hvilket kan bekræftes ved måling af plasmakortisol. Hos disse patienter bør behandlingen fortsættes på den dosis, der er tilstrækkelig til at kontrollere astmaen.

Kronisk overdosering af beclometasondipropionat til inhalation: Risiko for binyrebarksuppression (se pkt. 4.4). Kontrol af binyrebarkreserve kan være nødvendig. Behandlingen bør fortsættes med en dosis, der er tilstrækkelig til at kontrollere astmaen.

Administration af enkelte supraterapeutiske doser på op til 800 mikrogram beclometasondipropionat og 48 mikrogram formoterol via Innovair Nexthaler er generelt sikker og veltolereret.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: R 03 AK 08. Adrenergica til inhalation, formoterol og andre midler mod obstruktiv lungesygdom.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Innovair Nexthaler indeholder beclometasondipropionat og formoterol i en tørpulver­formulering, der resulterer i en ekstrafin aerosol med en gennemsnitlig massemedian af den aerodynamiske diameter (MMAD) på 1,4-1,5 mikrometer og samtidig aflejring af de to stoffer. Aerosolpartiklerne i Innovair Nexthaler er i gennemsnit meget mindre end de partikler, der afgives i formuleringer, som ikke er ekstra fine.

Et studie af aflejring af radiomærket lægemiddel hos astmatiske voksne har påvist, at en høj andel af lægemidlet (estimeret til 42 % af den nominelle dosis) bliver afljeret i lungerne med en homogen aflejring igennem luftvejene. Disse afgivelseskarakteristika understøtter brugen af en lav kortikosteroiddosis med forstærkede lokale farmakodynamiske virkninger, som blev påvist at være ækvivalent med den tilsvarende inhalationsspray, opløsning (Se *Klinisk erfaring*).

De to aktive stoffer i Innovair Nexthaler har forskellige virkningsmekanismer. Ligesom med andre kombinationer af kortikosteroider til inhalation og beta2-agonister ses additive virkninger med hensyn til reduktion af astmaeksacerbationer.

*Beclometasondipropionat*

Beclometasondipropionat indgivet som inhalation i de anbefalede doser har en glukokortikoid, antiinflammatorisk virkning i lungerne. Dette resulterer i reduktion af astmasymptomer og -eksacerbationer med færre bivirkninger end i tilfælde, hvor kortikosteroider administreres systemisk.

*Formoterol*

Formoterol er en selektiv beta2-adrenerg agonist, som medfører afslappelse af den glatte muskulatur i bronkierne hos patienter med reversibel luftvejsobstruktion. Den bronkodilaterende virkning indsætter hurtigt, inden for 1-3 minutter efter inhalation, og har en virkningsvarighed på 12 timer efter administration af dosis.

Klinisk erfaring

Virkningen af de to stoffer i Innovair Nexthaler inhalationspulver er blevet vurderet i tre separate studier ved sammenligning med inhalationsspray, opløsning 100+6 mikrogram hos patienter med moderat til svær persisterende astma. Overordnet set forventes virkningen af de to inhalatorer at være ækvivalente i klinisk praksis med både 1 og 2 inhalationer to gange daglig.

I ét studie var det primære formål at evaluere virkningen af den inhalerede kortikosteroid-komponent, målt på bronkodilatation (FEV1 før dosis). Der blev set en klinisk signifikant forbedring i FEV1 før dosis hos 696 patienter med moderat til svær symptomatisk astma ved slutningen af en behandlingsperiode på 3 måneder i forhold til baselineværdierne med 1 inhalation to gange daglig og 2 inhalationer to gange daglig af begge formuleringer. Der blev set en gennemsnitlig stigning på mindst 250 ml. Der var ingen klinisk relevant forskel i FEV1 før dosis mellem Innovair Nexthaler inhalationspulver og inhalationsspray, opløsning ved nogen af doseringerne. Der blev set et signifikant dosisrespons, hvad angik morgen-PEF. Der blev ikke opnået statistisk signifikans, hvad angik dosisrespons på FEV1 før dosis. Kontrolmålinger af astma, såsom astmasymptomscorer om morgenen og aftenen og procentdel af dage uden symptomer, blev forbedret signifikant i forhold til baseline helt frem til behandlingsperiodens afslutning, især med de to højeste doser af begge formuleringer.

I det andet studie var det primære formål at evaluere virkningen af den langtidsvirkende beta2-agonist-komponent i Innovair Nexthaler. I dette studie blev bronkodilatation ved starten og op til 12 timer efter administration af enkeltdoser målt ved hjælp af serielle spirometriske evalueringer af FEV1 (FEV1 AUC over mindst 80 % af virkningsvarigheden af formoterol). Ved sammenligning med placebo gav Innovair Nexthaler, én inhalation og fire inhalationer af begge aktiver, signifikant forbedring af FEV1 AUC0-12. Begge doser af Innovair Nexthaler inhalationspulver var non-inferiøre i forhold til den tilsvarende dosis af inhalationsspray, opløsning. Der blev set et statistisk signifikant dosisrespons med begge formuleringer mellem den lave og høje dosis.

I det tredje studie blev 755 patienter med kontrolleret astma efter en 4-ugers indkøringsperiode med beclometasondipropionat/formoterol inhalationsspray, opløsning med fast dosiskombination, 1 inhalation 2 gange daglig, randomiseret til 8 ugers behandling med den samme inhalator, med Innovair Nexthaler inhalationspulver eller med beclometasondipropionat 100 mikrogram/dosis inhalationspulver, alle givet med 1 inhalation 2 gange daglig. Det primære formål var ændringen i gennemsnitligt eksspiratorisk flow (PEF) om morgenen fra baseline over hele behandlingsperioden. Efter 8 ugers behandling var der ingen forskel i det primære endepunkt mellem de to kombinationsinhalatorer; de var begge signifikant bedre end mototerapi med beclometason­dipropionat. Der blev ikke set nogen forskelle mellem de to kombinationsinhalatorer ved målinger af symptomer, såsom scorer i spørgeskemaer vedrørende astmakontrol og antallet af dage uden akutmedicin.

Der blev udført et åbent placebostudie for at kontrollere, at det inspiratoriske flow, som kunne genereres gennem Nexthaler-inhalatoren, ikke blev påvirket af patientens alder, sygdom og sygdomsgrad, og at der derfor kunne opnås aktivering og lægemiddelafgivelse fra anordningen hos alle patienter. Det primære endepunkt var procentdelen af patienter i hver alders- og sygdomsgruppe, som var i stand til at aktivere inhalatoren. 89 patienter i alderen 5-84 år, herunder patienter med moderat til svær astma (FEV1 på hhv. >60 % og ≤60 % af forventet værdi) og moderat til svær KOL patienter (FEV1 ≥ 50 % og < 50 % forventet værdi) deltog i forsøget. Alle patienter uanset alder, sygdom og sværhedsgrad var i stand til at generere tilstrækkeligt inspiratorisk flow til at aktivere Nexthaler-inhalatoren.

I et andet åbent placebostudie blev det via en vurdering af den inspiratoriske profil med Innovair Nexthaler påvist, at patienter med mild til svær KOL, uanset deres funktionelle begrænsning, var i stand til at aktivere og bruge anordningen.

Pædiatrisk population

Der er meget begrænsede kliniske data til rådighed vedrørende brugen af Innovair Nexthaler til børn i alderen 5–11 år. Sammenholdt med en ækvivalent dosis af mono-komponenter, der indeholder vandfrit beclometasondipropionat (BDP) og formoterolfumarat¬dihydrat (FF), resulterede administration af en enkelt dosis eksperimentel kombinationsformulering indeholdende de samme aktive substanser som Innovair Nexthaler, men ved en lavere dosisstyrke (50 µg BDP og 6 µg FF), i en markant forhøjet, systemisk biotilgængelighed for begge komponenter (se pkt. 5.2).

Denne højere systemiske biotilgængelighed var forbundet med et statistisk signifikant fald i plasmakalium (punktestimat 0,94, 95 % CL [0,92;0,96]) og øgede den tids-gennemsnitlige hjertefrekvens (punktestimat 1,06, 95 % CI [1,01;1,10]).

Yderligere kunne der observeres en tendens til kortisolsuppression og stigning i glukoseværdier i urin hos børn i testgruppen sammenholdt med referencebehandlingen. Hos unge var der begrænset tilgængelig information.

I et 3-måneders randomiseret klinisk forsøg fik 162 forsøgspersoner i alderen 12-17 år med diagnosticeret moderat til svær astma enten Innovair Nexthaler eller den tilsvarende inhalationsspray, opløsning, 1 eller 2 inhalationer to gange daglig. Ændringen i FEV1 pre‑dosis ved afslutningen af behandlingen var større hos unge end hos voksne.

Se desuden oplysninger om pædiatrisk brug i pkt. 4.2, 4.8 og 5.2.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Beclometasondipropionat

Beclometasondipropionat er et pro-drug med en svag glucokortikoidreceptorbindings­affinitet, som hydrolyseres af esteraseenzymer til den aktive metabolit beclometason-17-monoproprionat, som har en mere potent topisk antiinflammatorisk aktivitet end det tilsvarende pro-drug, beclometasondipropionat.

*Absorption, fordeling og biotransformation*

Inhaleret beclometasondipropionat absorberes hurtigt gennem lungerne. Forud for absorptionen foregår en vidtgående omdannelse til den aktive metabolit beclometason-17-monoproprionat via esteraseenzymerne, som findes i de fleste væv. Den aktive metabolits systemiske tilgængelighed stammer fra lungerne og fra gastrointestinal absorption af den slugte dosis. Biotilgængeligheden af slugt beclometasondipropionat er forsvindende lille, men præ-systemisk omdannelse til beclometason-17-monoproprionat medfører, at en del af dosen absorberes som den aktive metabolit.

Den systemiske absorption forøges stort set lineært med øget inhaleret dosis.

Den absolutte biotilgængelighed efter inhalation fra en trykdrevet inhalator med afmålte doser er henholdsvis ca. 2 % og 62 % af den nominelle dosis af uforandret beclometasondipropionat og beclometason-17-monoproprionat.

Efter intravenøs dosering er fordelingen af beclometasondipropionat og dens aktive metabolit karakteriseret ved høj plasmaclearance (henholdsvis 150 og 120 l/t), med et lille fordelingsvolumen ved steady-state for beclometasondipropionat (20 l) og større vævsfordeling for dens aktive metabolit (424 l). Metabolisk fordeling af beclometasondipropionat resulterer primært (82 %) i dens aktive metabolit beclometason-17-monopropionat.

Plasmaproteinbinding er moderat høj (87 %).

*Elimination*

Den væsentligste eliminationsvej for beclometasondipropionat er udskillelse via fæces, hovedsageligt som polære metabolitter. Den renale udskillelse af beclometasondipropionat og dens metabolitter er ubetydelig. Den terminale eliminationshalveringstid er henholdsvis 0,5 time og 2,7 timer for beclometasondipropionat og beclometason-17-monoproprionat.

*Særlige populationer*

Beclometasondipropionats farmakokinetik hos patienter med **nedsat nyre- eller leverfunktion** er ikke undersøgt, men da beclometasondipropionat gennemgår en meget hurtig metabolisering via esteraseenzymer, som er til stede i tarmsaft, serum, lunger og i leveren, til omdannelse til de mere polære produkter, beclometason-21-monoproprionat, beclometason-17-monoproprionat og beclometason, forventes det ikke, at nedsat leverfunktion vil ændre beclometasondipropionats farmakokinetik eller sikkerhedsprofil.

Da beclometasondipropionat eller dens metabolitter ikke kunne spores i urinen, forventes der ikke en stigning i systemisk eksponering hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Formoterol

*Absorption og fordeling*

Efter inhalation absorberes formoterol både fra lungerne og fra mave-tarm-kanalen. Den del af den inhalerede dosis, som synkes efter administration med en inhalator med afmålte doser, kan variere mellem 60 % og 90 %. Mindst 65 % af den del, som synkes, absorberes fra mave-tarm-kanalen. Maksimal plasmakoncentration af uændret lægemiddel opnås inden for 0,5 time til 1 time efter oral administration. Plasmaproteinbinding af formoterol er 61-64 % med 34 % bundet til albumin. Der var ingen bindingsmætning i koncentrationsområdet for de anvendte terapeutiske doser. Eliminationshalveringstiden bestemt efter oral administration er 2-3 timer.

Absorptionen af formoterol er lineær efter inhalation af 12-96 mikrogram formoterolfumarat.

*Metabolisme*

Formoterol gennemgår en omfattende metabolisering, hvor hovedmetaboliseringsvejen omfatter direkte konjugering ved phenolhydroxylgruppen. Glukuronsyrekonjugatet er inaktivt.

Den anden store metaboliseringsvej omfatter O-demethylering efterfulgt af konjugering ved phenol 2-hydroxylgruppen. Cytokrom P450 isoenzymerne CYP2D6, CYP2C19 og CYP2C9 er involveret i O-demethyleringen af formoterol. Det har vist sig, at formoterol primært metaboliseres via leveren. Formoterol hæmmer ikke CYP450-enzymerne ved terapeutisk relevante koncentrationer.

*Elimination*

Den kumulative udskillelse i urinen af formoterol efter en enkelt inhalation fra en tørpulverinhalator steg lineært i dosisområdet på12-96 mikrogram. I gennemsnit blev henholdsvis 8 % og 25 % af dosis udskilt uforandret og som totalt formoterol. Baseret på plasmakoncentrationen målt efter inhalation af en enkelt dosis på 120 mikrogram hos 12 raske frivillige blev den gennemsnitlige terminale eliminationshalveringstid bestemt til 10 timer. (R,R)- og (S,S)-enantiomererne udgjorde henholdsvis omkring 40 % og 60 % af uomdannet lægemiddel, som blev udskilt i urinen. Det relative forhold mellem de to enantiomerer forblev konstant i det doseringsområde, som blev undersøgt, og der var ikke tegn på relativ akkumulering af den ene enantiomer frem for den anden efter gentaget dosering.

Efter oral administration (40-80 mikrogram) blev 6-10 % af dosis genfundet i urinen som uændret lægemiddel hos raske frivillige. Op til 8 % af dosis blev genfundet som glucuronid.

Totalt udskilles 67 % af en oral dosis formoterol i urinen (hovedsageligt som metabolitter) og resten i fæces. Renal clearance af formoterol er 150 ml/min.

*Særlige populationer*

Nedsat lever- eller nyrefunktion: Formoterols farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

*Pædiatrisk population*

I enkeltdosis farmakokinetiske studier af astmatiske børn i alderen 5-11 år, blev to eksperimentelle kombinationsformuleringer indeholdende de samme aktive substanser som Innovair Nexthaler, men ved en lavere styrke (A: 50 µg BDP og 6 µg FF = 50/6; B: 35 µg BDP og 4 µg FF = 35/4), sammenholdt med ækvivalente doser af enkelte produkter indeholdende BDP og FF. I studiet blev der ikke givet samtidig behandling med aktivt kul, og derfor var det kun den systemiske eksponering som udtryk for sikkerhed der kunne vurderes. Sammenlignet med behandling med mono-komponenter havde BDP/FF 50/6 en større systemisk eksponering (AUC0t) og makskoncentration (Cmax) af alle tre mono-komponenter: moderstoffet (BDP), den aktive metabolit beclometason-17-monoproprionat (B17MP) og formoterol. En efterfølgende reduktion i dosis med omkring 30 % til BDP/FF 45/4 resulterede stadig i en mærkbart højere AUC0t af B17MP (punktestimat 152,5, 90 % CI [141,1 164,8]) ligeledes for moderstoffet BDP (punktestimat 188,6, 90 % CI [163,8 217,1]). AUC0 af formoterol lå indenfor de konventionelle bioækvivalens grænser på 80-125%, mens Cmax overskred de konventionelle bioækvivalens grænser på 80-125%.

Klinisk erfaring

Den systemiske eksponering for beclometasondipropionat og formoterol i kombination er blevet sammenlignet enkeltstofferne. Der var ingen evidens for farmakokinetiske eller farmakodynamiske (systemiske) interaktioner mellem beclometasondipropionat og formoterol.

Farmakokinetikken af Innovair Nexthaler inhalationspulver er blevet sammenlignet med farmakokinetikken af den tilsvarende inhalationsspray, opløsning. Analysen af steroidkomponenten var fokuseret på beclometason-17-monopropionat, den aktive hovedmetabolit af beclometasondipropionat.

Den systemiske absorption og metaboliseringen af beclometasondipropionat var hurtig, og Cmax blev nået 5 minutter efter dosering med begge behandlinger, men var højere (+ 68 %) med Innovair Nexthaler inhalationspulver. AUCt var cirka 3 gange højere efter inhalation af Innovair Nexthaler i forhold til inhalationsspray, opløsning. Cmax af beclometason-17-monopropionat, den aktive hovedmetabolit, som repræsenterer cirka 82 % af det totale blodniveau, blev nået efter gennemsnitligt hhv. 30 minutter og 15 minutter med Nexthaler og inhalationsspray, opløsning. Plasmakoncentrationen af beclometason-17-monopropionat var lavere (Cmax -49 % og AUCt -29 %) efter inhalation af inhalationspulveret via inhalationsspray, opløsning. Efter inhalation af Innovair Nexthaler blev den maksimale koncentration (Cmax) af formoterol nået i løbet af 5 minutter og var højere (+47 %) end for inhalationspulveret, hvorimod den samlede eksponering (AUCt) var sammenlignelig med de to behandlinger.

I ét studie blev den relative afgivelse til lungerne undersøgt ved hjælp af en blokade med kul for at forhindre absorption af lægemidlet i mave-tarm-kanalen, og ved brug af en godkendt spacer, AeroChamber Plus®, som referenceprodukt (inhalationsspray, opløsning). I denne konfiguration viste Nexthaler og inhalationsspray, opløsning sig at være ækvivalente, hvad angik AUCt af både beclometason-17-monopropionat og formoterol (ratioen mellem inhalationspulver/inhalationsspray, opløsning og 90 %-konfidensintervaller var 80-125 %); men Cmax af beclometason-17-monopropionat var imidlertid lavere (-38 %) efter inhalation fra Nexthaler.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data vedrørende enkeltkomponenterne i Innovair Nexthaler viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser. Toksicitetsprofilen af kombinationen afspejlede toksicitetsprofilen af enkeltkomponenterne uden nogen forøgelse af toksicitet eller uventede fund.

Reproduktionsstudier med rotter viste dosisafhængige virkninger. Tilstedeværelsen af beclometason­dipropionat i høje doser var forbundet med nedsat fertilitet hos hunnerne, nedsat antal implantationer og embryoføtal toksicitet. Det vides, at høje doser af kortikosteroider til drægtige dyr forårsager misdannelser under den føtale udvikling, såsom ganespalte og intrauterin væksthæmning, og det er sandsynligt, at de virkninger, som blev set med kombinationen beclometasondipropionat/formoterol, skyldtes beclometason­dipropionat. Disse virkninger blev kun set ved høj systemisk eksponering for den aktive metabolit beclometason-17-monoproprionat (mere end 200 gange det forventede plasmaniveau hos patienter). Yderligere sås i dyrestudierne en øget forlængelse af drægtighedstiden og fødslen som en virkning, som skyldes de kendte tokolytiske virkninger af beta2-sympatomimetika. Disse virkninger blev observeret, når koncentrationen af formoterol i den maternelle plasma var lavere end de forventede niveauer hos patienter behandlet med Innovair Nexthaler.

Genotoksicitetsstudier udført med en beclometasondipropionat/formoterol-kombination indikerer ikke mutagent potentiale. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med den foreslåede kombination.

Imidlertid viser dyredata, der er rapporteret for enkeltkomponenterne, ingen potentiel risiko for karcinogenicitet for mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat (som indeholder små mængder af mælkeproteiner)

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter anbrud af posen: 6 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Inden anbrud af posen

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Inhalatoren må først tages ud af foliepakningen umiddelbart inden første brug.

Efter anbrud af posen

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Hver æske indeholder 1, 2 eller 3 inhalatorer der er fyldt med enten 1,50 g eller 2,22 g inhalationspulver og giver henholdsvis 120 inhalationer eller 180 inhalationer. Hver inhalator er pakket i en varmeforseglet beskyttelsespose (foliepakning), der er fremstillet af PET/Al/PE (polyethylenterphtalat/alu­minium/polyethylen) eller PA/Al/PE (polyamid/alu­minium/polyethylen).

Innovair Nexthaler er en flerdosis-inhalationsanordning.

Anordningen består af et hylster, der omfatter en underdel med et vindue, der viser antallet af resterende doser, og et indbygget låg. Låget aktiverer dosistællermekanismen, og når man åbner det, kommer det mundstykke, som medicinen skal inhaleres igennem, til syne. Underdelen og mundstykket er fremstillet af acrylonitrilbutadienstyren, og låget er fremstillet af polypropylen.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 ApS

Stenhuggervej 12

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

62527

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. juni 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

15. december 2020