

Innovair nexthaler

M R (F)

Chiesi Pharma

Inhalationspulver 200 mikrogram/6 mikrogram per inhalation
(Vitt eller nästan vitt pulver.)

Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika i kombination med kortikosteroider eller övriga medel, exkl. antikolinergika.

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Beklometasondipropionat (vattenfritt)

Formoterol

ATC-kod:

R03AK08

Läkemedel från Chiesi Pharma omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för patienter med regelbunden behandling av bronkialastma, när kombinationsbehandling (inhalationssteroid och långverkande beta-2-agonist) är lämplig

Texten är baserad på produktresumé: 2020-06-15

Indikationer

Innovair nexthaler är indicerad för regelbunden behandling av astma, när kombinationsbehandling (inhalationssteroid och långverkande beta₂-agonist) är lämplig för:

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

Innovair nexthaler är indicerad för vuxna.

Observera: det finns inga relevanta kliniska data om användningen av Innovair nexthaler för behandling av akuta astmaattacker.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i Innehåll.

Dosering

Innovair nexthaler är inte avsett som initial astmabehandling. Doseringen av Innovair nexthaler är individuell och ska anpassas efter sjukdomens svårighetsgrad. Detta ska beaktas både vid insättande av kombinationspreparat och när dos en justeras. Om enskilda patienter skulle behöva en doskombination utöver vad som finns tillgängligt i kombinationsinhalatorn, bör lämplig dos av beta₂-agonist och/eller kortikosteroid i separata inhalatorer förskrivas.

Till följd av en extrafin fördelning av partikelstorleken krävs en dosjustering när patienter byter till Innovair nexthaler inhalationspulver från en formulering med en icke-extrafin fördelning av partikelstorlek. När patienter överförs från tidigare behandlingar bör det beaktas att den rekommenderade totala dagliga dosen av beklometasondipropionat för Innovair nexthaler är lägre än för nuvarande beklometasondipropionathaltiga icke-extrafina läkemedel och bör anpassas efter den specifika patientens behov.

Rekommenderad dosering för vuxna 18 år och äldre: Två inhalationer två gånger dagligen.

Den maximala dygnsdosen är 4 inhalationer.

Patienten ska regelbundet kontrolleras av läkare så att doseringen av Innovair nexthaler förblir optimal och endast ändras enligt läkares förskrift. Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås. När symtomkontroll bibehålls med den lägsta rekommenderade doseringen kan nästa steg vara ett försök med enbart inhalationssteroid.

En lägre styrka av beklometasondipropionatkomponenten i samma nexthaler-inhalator finns tillgänglig för nedtrappningsbehandling (Innovair nexthaler 100 mikrogram/6 mikrogram).

Patienten ska instrueras att använda Innovair nexthaler dagligen, även vid symtomfrihet.

Särskilda populationer: Det finns inget behov att justera dosen hos äldre.

Det finns inga tillgängliga data för användning av Innovair nexthaler hos patienter med lever- eller njurfunktionsnedsättningar (se Farmakokinetik).

Pediatriisk population: Innovair nexthaler 200 mikrogram/6 mikrogram ska inte användas hos barn eller ungdomar under 18 års ålder.

Administreringsätt

Innovair nexthaler är avsedd för inhalation.

Nexthaler är en inandningsdriven inhalator. Patienter med måttlig till svår astma har visats kunna producera tillräckligt med inspiratoriskt flöde för att aktivera dosfrisättning från nexthaler (se Farmakodynamik). Dosfrisättningen från Innovair nexthaler är oberoende av inspiratoriskt flöde genom inhalatorn inom det flödesspann som är aktuellt för patientpopulationen.

Korrekt användning av nexthaler-inhalatorn är nödvändig för en framgångsrik behandling. Patienten ska uppmanas att läsa bipacksedeln noggrant och följa bruksanvisningen i denna. För instruktioner för användning, se Produktresumé.

Antalet doser som visas i dosräknarens fönster minskar inte vid stängning av locket om patienten inte har inhalerat genom inhalatorn.

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

Patienten bör skölja munnen, gurgla med vatten eller borsta tänderna efter inhalation (se Varningar och försiktighet).

BRUKSANVISNING FÖR INNOVAIR NEXTHALER-INHALATOR

Se Produktresumé.

Varningar och försiktighet

Det rekommenderas att behandling trappas ned när behandlingen avbryts, behandlingen bör inte avslutas abrupt.

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

Om patienten upplever att behandlingen inte ger tillräcklig effekt ska patienten kontakta sjukvården. Ökad vid behovsanvändning av bronkdilaterare indikerar en försämring av den underliggande sjukdomen och en utvärdering av astmabehandlingen är befogad. Plötsligt och progressivt försämrade kontroll av astma är potentiellt livshotande och patienten ska därför söka akut medicinsk bedömning. Ökad dosering av kortikosteroider bör övervägas, antingen som inhalation eller peroralt, eller behandling med antibiotika vid misstanke om infektion.

Behandling med Innovair nexthaler ska inte påbörjas under en exacerbation eller vid en markant eller akut försämring av astman. Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med Innovair nexthaler. Patienter ska uppmanas att fortsätta behandlingen men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med Innovair nexthaler.

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsende andning, hosta och andnöd omedelbart efter dosering. Detta ska omedelbart behandlas med en

snabbverkande bronkdilaterare för inhalation. Innovair nexthaler ska sättas ut omedelbart, patienten bedömas och alternativ terapi ges om det är nödvändigt.

Innovair nexthaler är inte avsedd för initial astmabehandling.

Patienten ska instrueras att alltid ha sin snabbverkande bronkdilaterare tillgänglig för behandling av akuta astmaanfall.

Patienten bör påminnas om att dagligen ta Innovair nexthaler enligt ordination även vid symtomfrihet.

När symtomen är under kontroll bör man överväga en gradvis nedtrappning av dosen Innovair nexthaler. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen av Innovair nexthaler bör användas (se Dosering).

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med kortikosteroider, särskilt vid höga doser vid längre behandlingsperioder. Det är dock betydligt mindre sannolikt att dessa effekter uppträder jämfört med peroral behandling med kortikosteroider. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt, glaukom och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar som omfattar psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn). Det är därför viktigt att dosen av inhalerade kortikosteroider trappas ned till lägsta möjliga dos som ger kontroll av astman.

Långtidsbehandling med höga doser inhalerade kortikosteroider kan resultera i binjuresuppression och akut binjurekris hos patienten. Barn och ungdomar under 16 år som använder högre doser än rekommenderat av inhalerat beklometasondipropionat löper särskild risk. Situationer som möjligen kan utlösa akut binjurekris inkluderar trauma, kirurgi, infektion eller hastig minskning av dosen. Symtomen är oftast vaga och kan innefatta anorexi, buksmärta, viktninskning, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, hypotoni, minskad medvetandegrad, hypoglykemi och kramper. Tillägg av systemisk kortikosteroid bör övervägas vid perioder av stress eller vid elektiva kirurgiska ingrepp.

Hos patienter som överförs från orala till inhalerade kortikosteroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjurereserv under avsevärd tid. Patienter som tidigare krävt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer eller fått långvarig behandling med höga doser av inhalerade kortikosteroider kan också vara i riskzonen. Denna risk för kvardröjande nedsättning bör uppmärksammas vid akuta och elektiva situationer som kan framkalla stress och lämplig kortikosteroidbehandling bör övervägas. Omfattningen av binjurfunktionens nedsättning kan kräva rådgivning med specialist före elektiva ingrepp.

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

Innovair nexthaler bör användas med försiktighet (vilket kan innebära övervakning) hos patienter med hjärtarytmier, särskilt AV-block III och takyarytmier, idiopatisk subvalvulär aortastenosis,

hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, ischemisk hjärtsjukdom, allvarlig hjärtinsufficiens, allvarlig arteriell hypertoni och aneurysm.

Försiktighet ska även iakttas vid behandling av patienter med känt eller misstänkt förlängt QTc-intervall, antingen medfött eller läkemedelsinducerat (QTc >0,44 sekunder). Formoterol kan orsaka förlängning av QTc-intervallet.

Försiktighet krävs även när Innovair nexthaler används av patienter med tyreotoxikos, diabetes mellitus, feokromocytom och obehandlad hypokalemi.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid beta₂-agonistterapi. Särskild försiktighet rekommenderas vid svår astma eftersom denna effekt kan förstärkas vid hypoxi. Hypokalemi kan också förstärkas av samtidig behandling med andra läkemedel som kan inducera hypokalemi t.ex. xantinderivat, steroider och diuretika (se Interaktioner). Försiktighet rekommenderas också vid instabil astma när ett flertal doser av snabbverkande bronkdilaterare eventuellt används. Rekommendationen är att övervaka serumkaliumnivån vid dessa omständigheter.

Inhalation av formoterol kan orsaka en ökning av blodglukosnivåerna. Av denna anledning bör blodglukos noggrant övervakas hos patienter med diabetes.

Om anestesi med halogenerade anestetika planeras ska det säkerställas att Innovair nexthaler inte administreras minst 12 timmar innan anestesi påbörjas på grund av risken för hjärtarytmier.

Patienten ska ges rådet att skölja munnen, gurgla med vatten eller borsta tänderna efter inhalering av den förskrivna dosen för att minimera risken för dysfoni och candidainfektion i munhåla och svalg.

Detta läkemedel innehåller laktos. Laktos innehåller en liten andel mjölkprotein, vilket kan orsaka allergiska reaktioner. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och lokal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och lokala kortikosteroider.

Interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Beklometasondipropionat genomgår en snabb metabolism via esterasesenzym.

Beklometason är mindre beroende av CYP3A-metabolism än vissa andra kortikosteroider och interaktioner är i allmänhet osannolika. Risken för systemiska effekter vid samtidig användning av starka CYP3A-hämmare (t.ex. ritonavir, kobicistat) kan dock inte uteslutas, och därför rekommenderas försiktighet och lämplig övervakning vid samtidig användning med sådana läkemedel.

Farmakodynamiska interaktioner

Betablockerare kan försvaga eller helt hämma effekten av formoterol. Innovair nexthaler bör därför inte ges tillsammans med betablockerare (inklusive ögondroppar) om det inte finns starka skäl för att göra så.

Användning av andra beta-adrenerga läkemedel kan potentiellt ha additiva effekter och därför krävs försiktighet när teofyllin eller andra beta-adrenerga medel förskrivs samtidigt som formoterol. Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, fentiaziner, vissa antihistaminer (t.ex. terfenadin), monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) och tricykliska antidepressiva kan förlänga QTc-intervallet och öka risken för ventrikulära arytmier.

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

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

Det finns en ökad risk för arytmier hos patienter som ges samtidig anestesi med halogenerade kolväten.

Samtidig behandling med xantinderivat, steroider eller diuretika kan förstärka en möjlig risk för hypokalemisk effekt av beta₂-agonister (se Varningar och försiktighet). Hypokalemi kan öka benägenheten för hjärtarytmier hos patienter som behandlas med digitalisglykosider.

Graviditet

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

beklometasondipropionat och formoterol i kombination har visat foster- och reproduktionstoxikologiska effekter efter hög systemisk exponering (se Prekliniska uppgifter). Höga doser kortikosteroider som administreras till dräktiga djur är kända för att orsaka abnormaliteter i fosterutvecklingen inklusive gomspalt och intrauterin tillväxthämning. På grund av de tokolytiska effekterna av beta₂-sympatomimetika ska särskild försiktighet utövas inför förlossning. Formoterol rekommenderas inte för användning under graviditet, särskilt inte i slutet av graviditeten eller under förlossningsarbetet såvida det inte finns något annat (säkrare) etablerat alternativ.

Innovair nexthaler ska endast användas under graviditet om den förväntade nyttan överväger tänkbara risker.

Amning

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

Även om djurdata saknas är det rimligt att förmoda att beklometasondipropionat, liksom andra kortikosteroider, passerar över i bröstmjolk.

Det är okänt om formoterol passerar över i bröstmjolk hos människa, men det har påvisats i mjölk hos diande djur.

Innovair nexthaler ska endast användas under amning om den förväntade nyttan överväger de potentiella riskerna. Beslut ska fattas huruvida man ska avbryta amning eller att avbryta/avstå från behandling med Innovair nexthaler med beaktande av fördelarna med amning för barnet gentemot fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data från människa. I djurstudier på råttor, associeras höga doser av beklometasondipropionat i kombinationen med en försämrad kvinnlig fertilitet och embryotoxicitet (se Prekliniska uppgifter).

Trafik

Innovair nexthaler har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Den vanligaste biverkningen är tremor. I en studie på 12 veckor med Innovair nexthaler 100 mikrogram/6 mikrogram observerades tremor endast vid den högsta doseringen (400/24 mikrogram dagligen) och förekom mest frekvent vid behandlingsstart med mild intensitet. Ingen patient avslutade studien på grund av tremor .

Erfarenheten från kliniska studier hos astmapatienter

Säkerheten av Innovair nexthaler 100 mikrogram/6 mikrogram bedömdes utifrån aktiv och placebo-kontrollerade kliniska studier med 719 patienter över 12 års ålder med astma av varierande allvarlighetsgrad och som exponerades för läkemedlet. Incidensen av biverkningarna härrör från astmapatienter över 12 års ålder och baseras på säkerhetsdata i två pivotala kliniska studier där Innovair nexthaler 100 mikrogram/6 mikrogram administrerades med dosrekommendationen i enlighet med denna produktresumé under en period på 8-12 veckor. Inga psykiatriska störningar observerades under de kliniska prövningarna med Innovair nexthaler men är inkluderade i tabellen nedan som en potentiell klasseffekt av inhalerade kortikosteroider.

Biverkningar relaterade till beklometasondipropionat och formoterol administrerade som en fast kombination (Innovair nexthaler) redovisas nedan enligt organklass. Frekvenserna definieras enligt: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit	Mindre vanliga
	Oral candidainfektion	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	Hypertriglyceridemi	Mindre vanliga
Psykiska störningar	Psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression, aggression, beteendestörningar (särskilt hos barn)	Ingen känd frekvens
Ögon	Dimsyn (se även Varningar och försiktighet)	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Tremor	Vanliga
	Huvudvärk	Mindre vanliga
Hjärtat	Takykardi	Mindre vanliga
	Sinusbradykardi	Mindre vanliga
	Angina pectoris	Mindre vanliga
	Myokardisk ischemi	Mindre vanliga

Andningsvägar, bröstkorg och medias tinum	Halsirritation, astmaexacerbationer	Mindre vanliga
	Dyspné	Mindre vanliga
	Orofaryngeal smärta	Mindre vanliga
	Dysfoni	Mindre vanliga
	Hosta	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Fatigue	Mindre vanliga
	Lättretlighet	Mindre vanliga
Undersökningar	Förlängt QTc-intervall	Mindre vanliga
	Minskning av fritt kortisol i urin	Mindre vanliga
	Minskning av kortisol i blodet	Mindre vanliga
	Ökade kaliumnivåer i blodet	Mindre vanliga
	Ökad blodglukosnivå	Mindre vanliga
	EKG; svag R-vågsprogression	Mindre vanliga

Av de observerade biverkningarna, associeras formoterol typiskt med: tremor, huvudvärk, takykardi, sinusbradykardi, angina pectoris, myokardisk ischemi och förlängt QTc-intervall.

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

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

Se Varningar och försiktighet för försiktighetsmått för att minska uppkomsten av svampinfektion, oral candida och dysfoni.

Systemiska effekter av inhalerade kortikosteroider (t.ex. beklometasondipropionat) kan framförallt uppkomma vid höga doser förskrivna under längre perioder; dessa kan omfatta Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, minskad bentäthet, tillväxthämning hos barn och ungdomar, katarakt och glaukom (se även Varningar och försiktighet).

Ytterligare biverkningar som inte observerats kliniskt för Innovair nexthaler i terapeutiska doser, men som vanligen associeras med administrering av beta₂-agonister såsom formoterol är palpitationer, förmaksflimmer, ventrikulär extrasystole, takyarytmi, potentiellt allvarlig hypokalemi och ökning / minskning av blodtrycket. Insomni, yrsel, rastlöshet och oro har ibland rapporterats vid inhalationsbehandling med formoterol. Formoterol kan också inducera muskelkramper, myalgi.

Överkänslighetsreaktioner inklusive utslag, urtikaria, pruritus, erytem och ödem i ögon, ansikte, läppar och hals (angioödem) har även rapporterats.

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsende andning, hosta och andnöd omedelbart efter dosering (se Varningar och försiktighet).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Den högsta rekommenderade dosen av Innovair nexthaler vid en enda administrering är 2 inhalationer. Fyra kumulativa inhalationer av Innovair nexthaler (totalt 800 mikrogram beklometasondipropionat, 24 mikrogram formoterol givet som en singeldos) har studerats hos astmapatienter. Den kumulativa behandlingen orsakade inte onormal, kliniskt relevant effekt på vitala tecken och ej heller svåra eller allvarliga biverkningar observerades (se Biverkningar).

För formuleringen med Innovair inhalationsspray har inhalerade doser på upp till tolv kumulativa doseringar med 100 mikrogram/6 mikrogram (totalt 1200 mikrogram beklometasondipropionat och 72 mikrogram formoterol) studerats hos astmatiska patienter. De kumulativa behandlingarna orsakade inte onormal effekt på vitala

tecken och ej heller svåra eller allvarliga biverkningar observerades.

Överdriven dosering av formoterol kan leda till effekter som är typiska för beta₂-adrenerga agonister: illamående, kräkningar, huvudvärk, tremor, somnolens, palpitationer, takykardi, ventrikulära arytmier, förlängning av QTc-intervallet, metabolisk acidosis, hypokalemi, hyperglykemi.

Vid överdosering av formoterol är det indicerat med understödande och symptomatisk behandling. Allvarliga fall bör läggas in på sjukhus. Användning av kardioselektiva betablockerare kan övervägas, men endast med extrem försiktighet eftersom användningen av betablockerande läkemedel kan ge upphov till bronkospasm. Serumkalium bör övervakas.

Akut inhalering med doser av beklometasondipropionat överstigande de rekommenderade kan leda till tillfällig suppression av binjurefunktionen. Detta kräver inte akuta åtgärder eftersom binjurefunktionen återhämtar sig inom några dagar vilket har verifierats med mätningar av plasmakortisol. Hos dessa patienter ska behandlingen fortsättas med en dos som är tillräcklig för att kontrollera astman.

Kronisk överdosering av inhalerad beklometasondipropionat: risk för suppression av binjurefunktionen (se Varningar och försiktighet). Övervakning av binjurefunktionen kan vara nödvändigt. Behandlingen ska fortsättas i en dos som är tillräcklig för astmakontroll.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Innovair nexthaler innehåller beklometasondipropionat och formoterol i en torr pulverformulering vilket resulterar i en extrafin aerosol med en genomsnittlig massmedian av aerodynamisk diameter ("MMAD") på cirka 1,4-1,5 mikrometer och samdeposition av de två komponenterna. Aerosolpartiklarna i Innovair nexthaler är i genomsnitt mycket mindre än de partiklar som erhålls med icke-extrafina formuleringar.

I en studie med radioaktivt läkemedel, studerades depositionen hos vuxna astmapatienter med Innovair nexthaler 100 mikrogram/6 mikrogram, visade en hög andel av läkemedlet (uppskattad 42 % av den nominella dosen) deponerades i lungan, med en homogen deponering i luftvägarna. Dessa karakteristiska egenskaper stödjer användningen av en låg dos kortikosteroider med förbättrade lokala farmakodynamiska effekter, vilka visade sig vara ekvivalenta med motsvarande inhalationslösning.

Dessa två aktiva substanser i Innovair nexthaler har olika verkningsmekanism. I likhet med andra kombinationer av inhalationskortikosteroider och beta₂-agonister har additiva effekter visats med avseende på reduktion av astmaexacerbationer.

Beklometasondipropionat: Beklometasondipropionat given som inhalation i rekommenderade doser har en glukokortikoid antiinflammatorisk effekt i lungorna, vilket resulterar i minskade astmasymtom och exacerbationer med färre biverkningar än vid systemisk administrering av kortikosteroider.

Formoterol: Formoterol är en selektiv beta₂-agonist, som ger en avslappning av den glatta muskulaturen i bronkerna hos patienter med reversibel luftvägsobstruktion. Den bronkdilaterande effekten är snabb med ett effekttillslag inom 1-3 minuter efter inhalation och har en varaktighet om 12 timmar efter administrering av dos.

Klinisk effekt

Effekten av de två komponenterna av Innovair nexthaler inhalationspulver har utvärderats för den lägre styrkan (100 mikrogram / 6 mikrogram) i tre separata studier jämfört med 100 mikrogram/6 mikrogram Innovair inhalationsspray hos måttliga till svåra patienter med persistent astma. Sammantaget förväntas effekten av de två inhalatorerna vara ekvivalent i klinisk praxis vid både 1 och 2 inhalationer två gånger dagligen.

I en studie var det primära målet att utvärdera effekten av den inhalerade kortikosteroiden mätt på bronkdilation ("pre-dos FEV₁"). En kliniskt signifikant förbättring av pre-dos FEV₁ sågs hos 696 patienter med måttlig till svår symptomatisk astma i slutet av en behandlingsperiod på 3 månader jämfört med utgångsvärdet, med 1 inhalation respektive 2 inhalationer två gånger dagligen av bägge formuleringarna. En genomsnittlig ökning om minst 250 ml observerades. Det fanns ingen kliniskt relevant skillnad i pre-dos FEV₁ mellan Innovair nexthaler inhalationspulver och Innovair inhalationsspray vid endera doseringen. En signifikant dosrespons observerades för morgon PEF. Statistisk signifikans för dosrespons i pre-dos FEV₁ nåddes inte. Astmakontroll mättes som symptom morgon respektive kväll och med andelen dagar utan symptom,

vilket signifikant förbättrades från utgångsvärdena till slutet av behandlingsperioden, särskilt för de två högre doserna av respektive formulering.

I den andra studien var det primära målet att utvärdera effekten av den långverkande beta₂-agonisten i Innovair nexthaler. I denna studie uppmättes bronkdilation vid början och upp till 12 timmar efter administrering av singeldoser genom seriella spirometriska utvärderingar av FEV₁ (FEV₁ AUC över åtminstone 80 % av formoterols verkningsstid). Jämfört med placebo, förbättrade Innovair nexthaler, givet som en respektive fyra inhalationer, signifikant FEV₁ AUC₀₋₁₂. Bägge doseringarna av Innovair nexthaler inhalationspulver var non-inferior i jämförelse med motsvarande dos av Innovair inhalationssprayen. En statistiskt signifikant dosrespons sågs med båda formuleringarna mellan den lägre respektive högre doseringen.

Den tredje studien hade en startperiod på 4 veckor med fast kombination av beklometasondipropionat/formoterol inhalationsspray, 1 inhalation två gånger dagligen. Därefter randomiserades de 755 kontrollerade astmapatienter vidare till en 8 veckors behandling där en grupp fortsatte med Innovair inhalationsspray, en grupp Innovair nexthaler inhalationspulver och den tredje med beklometasondipropionat 100 mikrogram per dos inhalationspulver, alla givet som 1 inhalation två gånger dagligen. Det primära målet var förändringen från utgångsvärdet i genomsnittligt maximalt expiratoriskt flöde på morgonen (PEF) över hela behandlingsperioden. Efter 8 veckors behandling sågs ingen skillnad i den primära ändpunkten mellan de två kombinationsinhalatorerna, vilka båda var signifikant bättre än

beklometasondipropionat i monoterapi. Inga skillnader sågs mellan de två kombinationsinhalatorerna mätt som symptom i ett frågeformulär på astmakontroll och antalet dagar som ej krävde behandling med snabbverkande läkemedel.

En öppen placebo-studie genomfördes för att verifiera att det inspiratoriska flödet genererat av patienten genom nexthaler-inhalatorn ej påverkades av patientens ålder, sjukdom respektive svårighetsgrad, så aktiveringen och läkemedelsleverans från inhalatorn kan uppnås hos alla patienter. Den primära ändpunkten var andelen patienter i respektive ålders- och sjukdomsgrupp som kunde aktivera inhalatorn. 89 patienter i åldersspannet 5-84 år inkluderades med måttlig och svår astma ($FEV_1 >60\%$ respektive $\leq 60\%$) respektive patienter med måttlig respektive svår KOL ($FEV_1 \geq 50\%$ och $< 50\%$ av förväntat) deltog i studien. Alla patienter, oberoende av ålder, sjukdom respektive svårighetsgrad kunde generera tillräckligt inspiratoriskt flöde för att aktivera nexthaler-inhalatorn.

I en dubbelblindad placebokontrollerad randomiserad 5-vägs crossoverstudie på 60 partiellt kontrollerade eller okontrollerade vuxna astmatiska patienter med två olika singeldoser (1 eller 4 inhalationer) av Innovair nexthaler 100 mikrogram/6 mikrogram och Innovair nexthaler 200 mikrogram/6 mikrogram, eller placebo, undersöktes bronkdilatorisk effekt ($FEV_1 AUC_{0-12h}$ normaliserat på tid). Den justerade medelskillnaden (95% konfidensintervall) för Innovair nexthaler 200 mikrogram/6 mikrogram jämfört med Innovair nexthaler 100 mikrogram/6 mikrogram var 0,029 (-0,018; 0,076) liter för den lägre dosen med formoterol (1 inhalation – 6 µg) och 0,027 (-0,020; 0,073) liter för den högre dosen med

formoterol (4 inhalationer – 24 µg). Resultatet visade att den lägre nivån av det dubbelsidiga 95 % konfidensintervallet för den justerade medelskillnaden mellan behandlingarna var väl över den fördefinierade nivån för non-inferiority (-0,12 liter) och därmed påvisades fördefinierad non-inferiority (0,12 liter) för Innovair nexthaler 200 mikrogram/6 mikrogram jämfört med den lägre styrkan avseende FEV_1 AUC_{0-12h} normaliserat på tid på båda formoteroldoseringarna (6 och 24 mikrogram).

Farmakokinetik

Beklometasondipropionat

Beklometasondipropionat är en pro-drug med svag glukokortikoidreceptorbindande affinitet som hydrolyseras via esterasenzym till en aktiv metabolit, beklometason-17-monopropionat, vilken har en kraftigare topikal antiinflammatorisk aktivitet jämfört med beklometasondipropionat som pro-drug.

Absorption, distribution och metabolism: Inhalerat

beklometasondipropionat absorberas snabbt via lungorna; före absorption sker en omfattande omvandling till dess aktiva metabolit beklometason-17-monopropionat via esterasenzymer som finns i de flesta vävnader. Det systemiska upptaget av den aktiva metaboliten sker från lungorna och från gastrointestinal absorption av den svalda dosen. Biotillgängligheten av svalt beklometasondipropionat är emellertid försumbar, försystemisk omvandling till beklometason-17-monopropionat resulterar i att en del av dosen absorberas som aktiv metabolit. Ökningen av systemisk exponering är ungefär linjär i förhållande till inhalerad dos.

Den absoluta biotillgängligheten efter inhalation från en inhalationsspray är ca 2 % respektive 62 % av den nominella dosen för oförändrat beklometasondipropionat respektive beklometason-17-monopropionat.

Efter intravenös administrering karakteriseras dispositionen av beklometasondipropionat och dess aktiva metabolit av hög plasmaclearance (150 respektive 120 l/h) med en liten distributionsvolym vid steady state för beklometasondipropionat (20 l) och högre vävnadsdistribution för den aktiva metaboliten (424 l). Metabolisk disposition av beklometasondipropionat resulterar huvudsakligen (82 %) i dess aktiva metabolit beklometason-17-monopropionat.

Plasmaproteinbindningen är medelhög (87 %).

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

Särskilda patientgrupper: Farmakokinetiken för beklometasondipropionat hos patienter med **nedsatt njur- eller leverfunktion** har inte studerats; men eftersom beklometasondipropionat genomgår en mycket snabb metabolism via esterasenzymer som finns i tarmvätska, serum, lungor och lever, varvid de mer polära produkterna beklometason-21-monopropionat, beklometason-17-monopropionat och beklometason bildas, förväntas inte nedsatt leverfunktion påverka farmakokinetiken och säkerhetsprofilen för beklometasondipropionat.

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

Linjäritet/icke-linjäritet: En klinisk farmakologisk studie genomfördes för att utvärdera biotillgängligheten i lungor samt total systemisk exponering av de båda komponenterna för de två olika styrkorna av inhalationspulvret (Innovair nexthaler 100 mikrogram/6 mikrogram och Innovair nexthaler 200 mikrogram/6 mikrogram). Dessa parametrar utvärderades efter en singeldos (4 inhalationer) av varje formulering, både med och utan block med aktivt kol. Studien var en öppen, 6-vägs crossoverstudie av singeldosdesign. Totalt 30 vuxna astmatiska patienter med en $FEV_1 \geq 70\%$ av de förutspådda värdena inkluderades och behandlades med en låg daglig dos av inhalerade kortikosteroider (t.ex. budesonid eller motsvarande $\leq 400 \mu\text{g}/\text{dag}$) eller låg dos av inhalerad fast kombination med kortikosteroid/långverkande β_2 -agonist. Biotillgängligheten i lungor av B17MP (aktiva metaboliten av beklometasondipropionat) och den totala systemiska exponeringen av B17MP var proportionellt mot dosen för båda styrkorna under båda studieförhållandena (med och utan block med aktivt kol). Bioekvivalens för formoterol avseende lungornas biotillgänglighet och total systemisk exponering påvisades inte fullt ut i denna studie eftersom det lägre 90 % konfidensintervallet på C_{max} och AUC_t var under gränsen 80 % lägre bioekvivalens när de två styrkorna jämfördes. Denna reducerade systemiska exponering (vilket ger 20-14 % C_{max} och AUC_t) har inte gett upphov till någon oro avseende säkerhet eftersom inga skillnader i systemiska effekter (inklusive glukos, kalium och kardiovaskulära parametrar) har observerats vilket visar att Innovair nexthaler 200 mikrogram/6

mikrogram är åtminstone lika säkert som Innovair nexthaler 100 mikrogram/6 mikrogram. Avseende lungdeponering var skillnaden 20 % respektive 22 % för C_{max} och AUC_t . Motsvarande effekt avseende bronkdilation hos båda styrkorna har påvisats i en specifik farmakodynamisk studie (se Farmakodynamik).

Formoterol

Absorption och distribution: Efter inhalation absorberas formoterol från både lungor och magtarmkanal. Fraktionen inhalerad dos som sväljs efter administrering med inhalationspulver kan variera mellan 60 % och 90 %. Minst 65 % av den svalda fraktionen absorberas från magtarmkanalen. Maximal plasmakoncentration av oförändrad substans inträffar inom 0,5-1 timme efter oral administrering. Plasmaproteinbindningen av formoterol är 61-64 % med 34 % bundet till albumin. Bindningsmättnad uppnåddes inte i det koncentrationsintervall som nåddes med terapeutiska doser. Halveringstiden för eliminering efter oral administrering är 2-3 timmar. Absorption av formoterol är linjär efter inhalation av 12-96 µg formoterolfumarat.

Metabolism: Formoterol metaboliseras till stor del och den viktigaste metaboliseringsvägen medför direkt konjugering av fenol-hydroxyl-gruppen. Glukuronidsyra-konjugatet är inaktivt. Den näst viktigaste metaboliseringsvägen medför O-demetylering följt av konjugering av fenol-2'-hydroxylgruppen. Cytokrom P450-isoenzymen CYP2D6, CYP2C19 och CYP2C9 är involverade i O-demetyleringen av formoterol. Huvuddelen av metabolismen verkar ske i levern. Formoterol hämmar inte CYP450-enzym vid terapeutiskt relevanta koncentrationer.

Eliminering: Kumulativ renal utsöndring av formoterol efter en enstaka inhalation från pulverinhalator ökade linjärt i doseringsintervallet 12-96 µg. I genomsnitt utsöndrades 8 % respektive 25 % av dosen som oförändrad substans respektive total formoterol. Baserat på uppmätta plasmakoncentrationer hos 12 friska försökspersoner efter inhalation av en enstaka dos på 120 µg fastställdes den genomsnittliga halveringstiden till 10 timmar. R,R- respektive S,S-enantiomererna representerade ca 40 % respektive 60 % av oförändrad substans i urinen. Det relativa förhållandet mellan de två enantiomererna förblev konstant för det studerade doseringsintervallet och det påvisades ingen relativ ackumulering av den ena eller andra enantiomeren efter upprepad dosering.

Efter oral administrering (40 till 80 µg) hos friska försökspersoner återfanns 6-10 % av dosen oförändrad i urin; upp till 8 % av dosen återfanns som glukuronid.

Totalt 67 % av en oral dos formoterol utsöndras i urin (huvudsakligen som metaboliter) och resten i faeces. Renalt clearance av formoterol är 150 ml/min.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt lever-/njurfunktion: Formoterols farmakokinetik har inte studerats hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Då formoterol huvudsakligen elimineras via metabolism i levern, förväntas en ökad exponering hos patienter med svår levercirrhos.

Klinisk erfarenhet

Den systemiska exponeringen av kombinationen med beklometasondipropionat och formoterol har jämförts med de

enskilda komponenterna. Det finns inga tecken på farmakokinetiska eller farmakodynamiska (systemiska) interaktioner mellan beklometasondipropionat och formoterol.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier för de enskilda komponenterna i Innovair nexthaler avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Säkerhetsprofilen för kombinationen visar detsamma som för enstaka komponenter där ingen ökning av toxicitet eller oväntade händelser sågs.

Reproduktionsstudier i råttor har visat dosberoende effekter. Närvaro av beklometasondipropionat i höga doser associerades med minskad fertilitet hos honråttor, implantationsförluster och embryofetal toxicitet. Det är känt att höga doser kortikosteroider till dräktiga djur kan ge upphov till missbildningar vid fosterutvecklingen såsom gomspalt och intrauterin tillväxthämning, det är sannolikt att effekterna som visats med kombination av beklometasondipropionat/formoterol orsakats av beklometasondipropionat. Dessa effekter noterades endast vid hög systemisk exponering för den aktiva metaboliten beklometason-17-monopropionat (200 gånger den förväntade plasmanivån hos patienter). Vidare har förlängd gestation och förlossning visats i djurstudier, effekter som är associerade till den kända tokolytiska effekten av β_2 -sympatomimetika. Dessa effekter noterades när formoterols plasmanivåer hos hondjuret var lägre än de som förväntas hos patienter behandlade med Innovair nexthaler.

Gentoxicitetsstudier utförda med kombinationen beklometasondipropionat/formoterol indikerar inte mutagen

potential. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med den föreslagna kombinationen. Emellertid har djurdata för de individuella substanserna inte indikerat någon potentiell risk för karcinogenicitet hos människa.

Innehåll

En uppmätt dos av 10 mg inhalationspulver innehåller: 200 mikrogram beklometasondipropionat (vattenfritt) och 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Detta motsvarar en avgiven dos (den dos som lämnar inhalatorn) om 158,8 mikrogram beklometasondipropionat (vattenfritt) och 4,9 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Varje uppmätt dos innehåller 9,8 mg laktosmonohydrat (som kan innehålla små mängder mjölkprotein) och magnesiumstearat.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för beklometasondipropionat (vattenfritt) är framtagen av företaget

GlaxoSmithKline för Becotide®, Becotide® Nasal

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av beklometason kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Nedbrytning: Beklometason är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Beklometason har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = \frac{A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)}{365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100} = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$\text{PEC} = 8.41 \times 10^{-4} \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 6.14 kg (total sold amount API in Sweden year 2023, derived from all salt forms, data from IQVIA).

R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation).

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference 1)

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of Beclomethasone dipropionate is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) is below the action limit 0.01 $\mu\text{g/L}$.

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

All data refers to Beclomethasone dipropionate

Algae:

No data

Water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) = 3.74 µg/L (OECD 202) (Reference 6)

Water flea (Ceriodaphnia dubia):

Chronic toxicity

No data

Bluegill sunfish (Lepomis macrochirus):

Acute toxicity

LC50 48 h (lethality) = 1,600 µg/L (OECD 203) (Reference 8)

Chronic toxicity

No data

Other ecotoxicity data:

Microorganisms in activated sludge:

EC50 3 h (inhibition) = 97,200, µg/L (OECD 209) (Reference 2)

Sediment toxicity

Blackworm (Lumbriculus variegates):

EC50 28d (lethality) > 500,000 µg/kg (OECD 218) (Reference 12)

Terrestrial toxicity

Manure worm (Eisenia foetida):

LC50 28d (lethality) > 750,000 µg/kg (TAD 4.12) (Reference 9)

PNEC cannot be calculated because data is not available for all three (algae, crustacean and fish) of the toxicity endpoints.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Risk of environmental impact of beclomethasone cannot be excluded, since there is not sufficient ecotoxicity data available.

Degradation

All data refers to Beclomethasone dipropionate

Biotic degradation

Ready degradability:

3% degradation in 28 days (TAD 3.11) (Reference 7)

Inherent degradability:

No Data

Soil Metabolism:

21.9-61.5% degradation in 64 days (TAD 4.12) (Reference 8)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

50% degradation (pH 7) in 166 h (TAD 3.09) (Reference 11)

Photolysis:

No data

Justification of chosen degradation phrase:

Beclomethasone is not readily biodegradable. There are no data for inherent biodegradation. The phrase “beclomethasone is potentially persistent” is thus chosen.

Bioaccumulation

All data refers to Beclomethasone dipropionate

Bioconcentration factor (BCF):

Partitioning coefficient:

Log Pow = 3.49 (TAD 3.04). (Reference 10)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Pow < 4, the substance has low potential for bioaccumulation.

For the active metabolite, beclomethasone-17-monopropionate, there is low potential to bioaccumulate in aquatic organisms. Log Pow_{calculated} = 3.5 @ pH 7.4 (Reference 2).

Excretion (metabolism)

Beclomethasone dipropionate is a prodrug with weak pharmacological activity but once clinically administered it is extensively hydrolyzed into its active metabolite beclomethasone-17-monopropionate (Reference 3). There are two minor metabolites, beclomethasone-21-monopropionate and beclomethasone, which are inactive. Approximately 60 % of dose is

excreted in the faeces as free and conjugated polar metabolites (Reference 4).

PBT/vPvB assessment

Beclomethasone does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP.

All three properties, i.e. 'P', 'B' and 'T' are required in order to classify a compound as PBT (Reference 1). Beclomethasone does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on $\log Pow < 4$.

Please, also see Safety data sheets on
<http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp>.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. ACD /LogD. September 2011. Advanced Chemistry Development, Inc.
3. Martin LE, et al, *Clin Pharmacol Ther* 15:267-275, 1974.
4. Lipworth, *Br J Clin Pharmacol* 42:697-705, 1996.
5. Jenkins WR. AH15720AA: Activated Sludge - Respiration Inhibition Test. Report No. WPT/94/026. Pharmaco LSR Ltd, January 1995.
6. Jenkins CA. AH15720AA: Acute Toxicity to *Daphnia magna*. Report No. WPT/94/026. Pharmaco LSR Ltd, December 1994.
7. Jenkins WR. AH15720AA: Biotic Degradation with Acclimatised Composite Inoculum. Modified Sturm Test. Report No. WPT/94/026. Pharmaco LSR Ltd, January 1995.

8. O'Connor J. AH15720AA: Biodegradation in Soil. Report No. WPT/94/026. Pharmaco LSR Ltd, December 1994.
9. Wetton PM and Bartlett AJ. AH15270AA: Earthworm Subacute 28-Day Toxicity Test. Report No. WPT/93/113. Safeparm Laboratories Ltd, February 1996.
10. Colwyn TC. AH15270AA: Determination of Physico-Chemical properties. Report No. WPT/94/026. Pharmaco LSR Ltd, December 1994.
11. Colwyn TC. AH15270AA: Determination of Hydrolysis as a Function of pH. Report No. WPT/94/026. Pharmaco LSR Ltd, December 1994.
12. Sewell IG and McKenzie J. Beclomethasone Dipropionate: A Prolonged Toxicity Test Using Spiked Sediment with the Oligochaete, *Lumbriculus variegatus*. Report No. 1127/307. Safeparm Laboratories Ltd, July 2004.

Miljöinformationen för formoterol är framtagen av företaget AstraZeneca för Bevespi Aerosphere, Budfor, Edoflo, Eltren, Eltren forte, Eltren mite, Gardette, Gardette forte, Gardette mite, Oxis® Turbuhaler®, Riltrava Aerosphere, Symbicort, Symbicort® Turbuhaler®, Symbicort® forte Turbuhaler®, Symbicort® mite Turbuhaler®, Trixeo Aerosphere

Miljörisk: Användning av formoterol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Formoterol är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Formoterol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

$$\text{PEC/PNEC} = 0.000050 \text{ } \mu\text{g/L} / 94 \text{ } \mu\text{g/L} = 0.5 \cdot 10^{-7}$$

$$\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$$

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

The PEC is based on the following calculation:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 0.34 \cdot (100 - 0)$$

$$= \underline{0.000050 \text{ } \mu\text{g/L}}$$

Where;

A (kg/year) = total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA

$$= 0.34 \text{ kg}$$

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

$$= 0\%$$

P = number of inhabitants in Sweden

$$= 10 \cdot 10^6$$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day

$$= 200 \text{ L/day (Ref 1)}$$

D = factor for dilution of waste water by surface water flow

$$= 10 \text{ (Ref 1)}$$

Note: The factor 10^9 converts the quantity used from kg to μg .

Metabolism and excretion

The major part of the dose of formoterol fumarate dihydrate is eliminated via metabolism. After inhalation, 8-13% of the delivered dose is excreted unmetabolised in the urine. (Ref 2).

Ecotoxicity Data

Study Type	Method	Result	Reference
Toxicity to green algae, <i>Selenastrum capricornutum</i> , growth inhibition test	OECD201	72 hour NOEC_{gr} growth rate = 30 mg/L 72 hour LOEC_{gro} growth rate = 60 mg/L 72 hour EC50_{gro} growth rate = 94 mg/L 72 hour NOEC_{bio} mass = 15 mg/L 72 hour LOEC_{bio} mass = 30 mg/L 72 hour EC50_{bio} mass = 46 mg/L	3
	OECD202		4

Acute toxicity to <i>Daphnia magna</i>		48 hour NOEC = 55 mg/L 48 Hour EC50 = 144 mg/L	
Acute toxicity to rainbow trout, <i>Oncorhynchus mykiss</i>	OECD203	96 hour NOEC = 120 mg/L 96 hour EC50 > 120 mg/L	5

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Short-term test have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. The most sensitive species of these is the green alga, *Pseudokirchneriella subcapitata* (formerly known as *Selenastrum capriocornutum*), and the growth rate end point has been applied. Therefore, the PNEC is based on the growth rate results (EC50) from the toxicity to *P subcapitata* study, and an assessment factor of 1000 is applied in accordance with ECHA guidance (Ref 6).

$$\text{PNEC} = 94\ 000/1000 = 94\ \mu\text{g/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC/PNEC} = 0.000050\ \mu\text{g/L} / 94\ \mu\text{g/L} = 0.5 \cdot 10^{-7}$$

$$\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$$

The PEC/PNEC ratio decides the wording of the aquatic environmental risk phrase, and the risk phrase for $\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$ reads as follows: "Use of formoterol fumarate dihydrate has been considered to result in insignificant environmental risk".

In Swedish: “Användning av formoterol fumarat dihydrat har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan” under the heading “Miljörisk”.

Environmental Fate Data

Study Type	Method	Result	Reference
Aerobic biodegradation	ISO 8727-1984E	20.5% biodegradation after 28 days. Not readily biodegradable	6

Physical Chemistry Data

Study Type	Method	Result	Reference
Octanol-water distribution coefficient	Shake flask	pH 5 $\log D_{OW} = 0.146$ pH 7 $\log D_{OW} = 1.18$ pH 9 $\log D_{OW} = 7.85$	7
Dissociation Constant	Potentiometric titration	pKa = 7.9 (Phenol) pKa = 9.2 (Amine)	8

Biodegradation

Based on the data above and lack of further studies, the phrase “Formoterol fumarate dihydrate is potentially persistent” is chosen.

In Swedish: “Formoterol fumarat dihydrat är potentiellt persistent ” under the heading “Nedbrytning”.

Bioaccumulation

Partition coefficient Octanol/Water

Log D = 1.18 at pH 7

Since Log D < 4 the phrase ‘Formoterol fumarate dihydrate has low potential for bioaccumulation’ is assigned.

In Swedish: “Formoterol fumarat dihydrat har låg potential att bioackumuleras” under the heading “Bioackumulering”.

References

1. [ECHA] European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.16: Environmental exposure assessment (version 3.0). February 2016.
2. Determination of absolute pulmonary bioavailability of formoterol when given via Turbuhaler® to healthy volunteers. Report No. 37-CR-3004. January 1995.
3. Formoterol Fumarate Dihydrate: Toxicity to the green alga *Selenastrum capricornutum*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8081 (2005).

4. Formoterol Fumarate Dihydrate: Acute toxicity to *Daphnia magna*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK Report BL8082 (2005).
5. Formoterol Fumarate Dihydrate: Acute toxicity to Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8083 (2005).
6. A026: Biodegradability. Report no: 59/93, Toxicon, Landskrona, Sweden. 10 January 1994
7. Determination of the n-octanol/Water Partition Coefficient of Formoterol Fumarate by the Shake Flask Method, 123K-104, EAG, Inc., Easton, Maryland 2017
8. Marketing, S1-03 general Properties, Formoterol Fumarate Dihydrate. AstraZeneca report BD4179(2009).

Hållbarhet, förvaring och hantering

Läkemedlet ska användas inom sex månader efter öppnandet av påsen.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Ta inhalatorn ur påsen strax före det första doseringstillfället.

Före öppnande av påsen:

Inga särskilda anvisningar gällande temperatur.

Efter öppnande av påsen:

Förvaras vid högst 25 °C.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Instruktioner för användning av nexthaler inhalatorn anges i produktresumén.

Förpackningsinformation

Inhalationspulver 200 mikrogram/6 mikrogram per inhalation Vitt eller nästan vitt pulver.

1 x 120 dos(er) inhalationspulver, 386:50, (F)

3 x 120 dos(er) inhalator, 1063:-, (F)