

Innovair

M R F

Chiesi Pharma

Inhalationsspray, lösning 200 mikrogram /6 mikrogram per dos
(Färglös till gulaktig lösning)

Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika, inhalationer

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.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-11-10.

Indikationer

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

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och vid behovs-medicinering med inhalerad snabbverkande beta₂-agonist

eller

- patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande beta₂-agonist.

Innovair är indicerad för vuxna.

Kontraindikationer

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

Dosering

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

Beklometasondipropionat i Innovair karakteriseras av en extrafin fördelning av partikelstorleken, vilket resulterar i en kraftigare effekt än med formuleringar av beklometasondipropionat där fördelningen av partikelstorleken inte är extrafin (100 mikrogram extrafin beklometasondipropionat i Innovair motsvaras av 250 mikrogram beklometasondipropionat i en icke-extrafin formulering). Därför ska den totala dygnsdosen beklometasondipropionat administrerat som Innovair vara lägre än den totala dygnsdosen beklometasondipropionat administrerat i en icke extrafin formulering. Detta ska tas i beaktande när en patient överförs från en icke-extrafin formulering av beklometasondipropionat till Innovair; dosen av beklometasondipropionat ska vara lägre och anpassas individuellt för patienten.

Rekommenderad dosering för vuxna (från 18 år): 2 inhalationer 2 gånger dagligen.
Den maximala dygnsdosen är 4 inhalationer.

Innovair 200 mikrogram/6 mikrogram ska enbart användas som underhållsbehandling. En lägre styrka (Innovair 100 mikrogram/6 mikrogram) finns tillgänglig för underhålls- och vid behovsbehandling.

Patienter bör instrueras att alltid ha sin separata snabbverkande bronkdilaterare tillgänglig för symtomlindring.

Patienten ska regelbundet kontrolleras av läkare så att doseringen av Innovair förblir optimal och endast ändras efter rådgivning med läkaren. Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås. När symtomkontroll bibehålls med lägsta rekommenderade dos, kan nästa steg vara ett försök med enbart inhalationssteroid. Innovair 200 mikrogram/6 mikrogram **ska inte användas för nedtrappningsbehandling** utan en likadan inhalator med en lägre styrka beklometasondipropionat som finns tillgänglig bör användas (Innovair 100 mikrogram /6 mikrogram).

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

Särskilda patientgrupper: Dosjustering för äldre är inte nödvändig. Det finns inga tillgängliga data för behandling med Innovair hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se Farmakokinetik).

Rekommenderad dosering för barn och ungdomar under 18 år

Innovair 200 mikrogram/6 mikrogram ska inte användas hos barn och ungdomar under 18 år.

Administreringsätt

Innovair är avsedd för inhalation.

För korrekt användning av läkemedlet ska patienten instrueras av läkare eller annan sjukvårdspersonal om hur inhalatorn ska användas. Korrekt användning av inhalationssprayen är nödvändig för en framgångsrik behandling. Patienterna ska uppmanas att läsa bipacksedeln noggrant och följa instruktionerna i denna. På baksidan av Innovair inhalator finns en dosräknare/-indikator som visar hur många doser som finns kvar i inhalatorn. För inhalator med 120 doser: Varje gång patienten pressar ner behållaren sprayas en dos av läkemedlet ut och dosräknaren räknar ner en dos. För inhalator med 180 doser: Varje gång patienten

pressar ner behållaren roterar dosräknaren lite grann. Antalet kvarvarande doser visas i intervaller om 20. Patienter ska rådas att inte tappa inhalatorn då detta kan medföra att dosräknaren räknar ner.

Testning av inhalatorn: Innan inhalatorn används för första gången eller om den inte använts på 14 dagar eller mer, ska patienten spraya en gång i luften för att försäkra att inhalatorn fungerar korrekt. Efter att inhalatorn har testats en första gång ska dosräknaren stå på 120 eller 180.

Användning av inhalatorn: Om inhalatorn har utsatts för stark kyla, bör patienten värma den med händerna några minuter innan användning. Patienten bör aldrig värma den med en stark värmekälla. Om möjligt, bör patienten alltid stå eller sitta upprätt vid inhalering.

1. Patienten ska avlägsna skyddshylsan från munstycket och kontrollera att munstycket är rent och fritt från damm och smuts och andra främmande ämnen.
2. Patienten ska andas ut så långsamt och djupt som möjligt.
3. Patienten ska hålla inhalatorn lodrätt med metallbehållaren uppåt och sluta läpparna kring munstycket utan att bita i munstycket.
4. Samtidigt ska patienten andas in långsamt och djupt genom munnen. Efter att inandning påbörjats, ska patienten pressa ner metallbehållaren för att spraya en dos.
5. Patienten ska hålla andan så länge som möjligt och, slutligen, avlägsna inhalatorn från munnen och andas ut långsamt. Patienten ska inte andas ut genom inhalatorn.

För att inhalera ytterligare en dos ska patienten hålla kvar inhalatorn upprätt i ungefär en halv minut och sedan upprepa steg 2 - 5.

VIKTIGT: Patienten ska inte utföra steg 2 - 5 för snabbt.

Efter användning ska patienten stänga inhalatorn med hjälp av skyddshylsan och kontrollera dosräknaren. Patienter ska rådas att skaffa en ny inhalator när dosräknaren eller indikatorn visar att det finns 20 doser kvar. De ska sluta använda inhalatorn när dosräknaren visar att det är 0 doser kvar. Eventuella kvarvarande sprayningar i behållaren kan vara för små för att ge en fullständig dos.

Om spraydimma uppträder vid inhalation, antingen från inhalatorn eller via mungiporna, ska proceduren upprepas från steg 2.

För patienter med svaga händer kan det vara lättare att hålla inhalatorn med båda händer. Båda pekfingerarna ska då placeras på toppen av inhalatorn och båda tummarna under inhalatorn.

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

Tryckbehållare. Patienten ska instrueras att inte utsätta behållaren för temperaturer över 50 °C och att inte punktera behållaren.

Rengöring: Patienten ska uppmanas att läsa rengöringsinstruktionerna i bipacksedeln noggrant. För regelbunden rengöring av inhalatorn ska munstyckets skyddshylsa avlägsnas och munstyckets ut- och insida torkas av med en torr trasa. **Patienten ska inte avlägsna behållaren från inhalatorn och ska inte använda vatten eller annan vätska för rengöring av munstycket.**

Patienter som tycker det är svårt att synkronisera sprayning med inandning kan använda andningsbehållaren AeroChamber Plus. Läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska bör instruera patienten i korrekt användning och skötsel av inhalatorn och andningsbehållaren samt kontrollera att rätt teknik

används för att säkerställa optimal administrering av inhalerat läkemedel till lungorna. Detta uppnås genom att patienten som använder AeroChamber Plus gör en långsam, djup inandning genom andningsbehållaren utan uppehåll mellan sprayning och inandning.

Varningar och försiktighet

Innovair ska användas med försiktighet (vilket kan innebära övervakning) hos patienter med hjärtarytmier, särskilt AV-block III och takyarytmier, idiopatisk subvalvulär aortstenos, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, ischemisk hjärtsjukdom, svår hjärtinsufficiens, svår arteriell hypertension och aneurysm.

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

Försiktighet krävs också när Innovair 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 såsom xantinderivat, steroider och diuretika (se Interaktioner). Försiktighet rekommenderas också vid instabil astma när ett antal snabbverkande bronkdilaterare kanske används. Serumkaliumnivån bör hållas under uppsikt under dessa omständigheter.

Inhalation av formoterol kan orsaka en ökning av blodglukosnivåer. Därför bör blodglukos följas noggrant hos patienter med diabetes.

Om anestesi med halogenerade anestetika planeras, ska Innovair inte administreras inom 12 timmar före anestesi på grund av risken för hjärtarytmier.

Som med alla inhalationsläkemedel som innehåller kortikosteroider, ska Innovair administreras med försiktighet till patienter med aktiv eller inaktiv lungtuberkulos, svamp- eller virusinfektion i luftvägarna.

Det rekommenderas att behandling med Innovair inte avslutas abrupt.

Om patienten upplever att behandlingen inte ger önskad effekt ska patienten kontakta läkare. Ökad användning av snabbverkande bronkdilaterare indikerar en försämring av den underliggande sjukdomen och en utvärdering av astmabehandlingen är befogad. Plötsligt och progressivt försämrad kontroll av astma är potentiellt livshotande, varför patienten behöver akut medicinsk bedömning. Ökad dosering av kortikosteroider bör övervägas, antingen som inhalation eller peroralt, och vid misstanke om infektion, också tilläggshandling med antibiotika.

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

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

Innovair ska inte användas som initial astmabehandling.

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

Patienten bör påminnas om att dagligen ta sin underhållsdos av Innovair enligt läkarens ordination, även vid symtomfrihet.

När astmasymtomen är under kontroll bör man överväga en gradvis nedtrappning av dosen med Innovair. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen av Innovair ska användas (en lägre styrka Innovair 100 mikrogram/6 mikrogram finns tillgänglig, se även Dosering).

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med alla kortikosteroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mycket mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges peroralt. Eventuella systembiverkningar inkluderar: Cushings syndrom, cushingliknande karakteristika, binjuresuppression, minskad bentäthet, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, katarakt och glaukom och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn).

Det är därför viktigt att patienten följs upp regelbundet och att dosen av inhalede kortikosteroider trappas ned till lägsta möjliga dos som håller astman under kontroll.

Farmakokinetiska data efter en enstaka dos (se Farmakokinetik) har visat att användning av Innovair med AeroChamber Plus[®] andningsbehållare, jämfört med användning av standardinhalator, inte ökar den totala systemiska exponeringen för formoterol samt minskar den systemiska exponeringen för beklometason-17-monopropionat, medan det sker en ökning av oförändrat beklometasondipropionat som når den systemiska cirkulationen från lungan. Eftersom den totala systemiska exponeringen för beklometasondipropionat och dess aktiva metabolit inte ändras, finns det emellertid ingen ökad risk för systemiska effekter vid användning av Innovair med nämnda andningsbehållare.

Långtidsbehandling med höga doser inhalede kortikosteroider kan resultera i binjuresuppression och akut binjurekris hos patienten. Barn under 16 år som använder högre doser än rekommenderat av inhalede beklometasondipropionat löper särskild risk. Situationer som möjligen kan utlösa akut binjurekris inkluderar trauma, kirurgi, infektion eller hastig minskning av dosen. Symtomen är oftast vaga och kan innefatta anorexi, buksmärta, viktminskning, 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.

Försiktighet måste iaktas vid överföring av patienter till behandling med Innovair, särskilt vid misstanke om störd binjurebarkfunktion på grund av tidigare systemisk steroidbehandling.

Hos patienter som överförs från orala till inhalede 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 inhalede kortikosteroid kan också vara i riskzonen. Denna risk för kvardröjande nedsättning bör alltid hållas i minnet vid akuta och elektiva situationer som kan framkalla stress, och lämplig kortikosteroidbehandling måste övervägas. Omfattningen av nedsatt binjurfunktion kan kräva specialistråd före elektiva procedurer.

Patienten ska instrueras att skölja eller gurgla munnen med vatten eller borsta tänderna efter inhalation av den ordinerade dosen för att minimera risken för orofaryngeal candidainfektion.

Innovair innehåller en mindre mängd etanol (alkohol), 9 mg per inhalation, motsvarande 0,25 mg/kg per dos med två inhalationer. Vid normal dosering är mängden etanol försumbar och utgör ingen risk för patienten.

Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och lokal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symptom såsom dimsyn eller andra synrubbingar 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 mycket snabb metabolism via esterasenzym. Beklometason är mindre beroende av CYP3A-metabolism än vissa andra kortikosteroider och interaktioner är i allmänhet osannolika. Risken för systemiska effekter vid samtidig användning av starka CYP3A-hämmare (t.ex. ritonavir, kobicistat) kan dock inte uteslutas, och därför rekommenderas försiktighet och lämplig övervakning vid samtidig användning med sådana läkemedel.

Farmakodynamiska interaktioner

Betablockare kan försvaga eller upphäva effekten av formoterol. Innovair ska därför inte användas ihop med betablockare (inklusive ögondroppar) om det inte finns starka skäl.

Å andra sidan kan samtidig behandling med andra beta-adrenerga läkemedel ha potentiellt additiva effekter, varför försiktighet krävs när teofyllin eller andra beta-adrenerga läkemedel förskrivs samtidigt med formoterol.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, fentiaziner, antihistaminer, MAO-hämmare och tricykliska antidepressiva kan förlänga QTc-intervallet och öka risken för ventrikulära arytmier.

Dessutom kan L-dopa, L-tyroxin, oxytocin och alkohol försämra den kardiella toleransen för beta₂-sympatomimetika.

Samtidig behandling med MAO-hämmare inklusive substanser med liknande effekter såsom furazolidon och prokarbazin kan utlösa 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 potentiella en möjlig hypokalemisk effekt av beta₂-agonister (se Varningar och försiktighet). Hypokalemi kan öka benägenheten för hjärtarytmi hos patienter som behandlas med digitalisglykosider.

Innovair innehåller en liten mängd etanol. Det finns en teoretisk risk för interaktion hos särskilt känsliga patienter som använder disulfiram eller metronidazol.

Graviditet

Det finns ingen erfarenhet av eller bevis på säkerhet för drivgasen HFA-134a hos gravida eller ammande kvinnor. Studier av effekten av HFA-134a på reproduktion och embryonal/fosterutveckling hos djur har emellertid inte visat några kliniskt relevanta biverkningar.

Det finns inga kliniskt relevanta data från behandling med Innovair hos gravida kvinnor. Djurstudier med beklometasondipropionat och formoterol i kombination har visat reproduktionstoxikologiska effekter efter hög systemisk exponering (se Prekliniska uppgifter). På grund av de tokolytiska effekterna av beta₂-

sympatomimetika ska särskild omsorg visas inför förlossning. Formoterol rekommenderas inte för användning under graviditet, särskilt inte i slutet av graviditeten eller under förlossningsarbetet, om det finns ett säkrare alternativ.

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

Amning

Det finns inga kliniskt relevanta data från behandling med Innovair 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 digivande djur.

Innovair ska endast användas under amning om den förväntade nyttan överväger tänkbara risker. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Innovair efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

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

Trafik

Innovair har sannolikt ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Eftersom Innovair innehåller beklometasondipropionat och formoterolfumaratdihydrat förväntas samma biverkningsmönster som finns rapporterat för respektive substans. Samtidig administrering av de två substanserna har inte bidragit till ökad förekomst av biverkningar.

Biverkningar relaterade till beklometasondipropionat och formoterol, administrerade som en fast kombination (Innovair) och som separata substanser, 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Vanliga och mindre vanliga biverkningar härrör från kliniska prövningar på patienter med astma och KOL.

Organklass	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Faryngit, oral candidainfektion	Vanliga
	Influensa, svampinfektioner i munnen, candidainfektioner i svalg och munhåla, candidainfektioner i matstrupe, vulvovaginal candidainfektion, gastroenterit, sinuit, rinit, pneumoni*	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet	Granulocytopeni	Mindre vanliga
	Trombocytopeni	Mycket sällsynta
Immunsystemet	Allergisk dermatit	Mindre vanliga
		Mycket sällsynta

	Överkänslighetsreaktioner inkluderande erytem samt ödem i läppar, ansikte, ögon och svalg	
Endokrina systemet	Binjuresuppression	Mycket sällsynta
Metabolism och nutrition	Hypokalemi, hyperglykemi	Mindre vanliga
Psykiska störningar	Rastlöshet	Mindre vanliga
	Psikomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression, aggression, beteendestörningar (särskilt hos barn).	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga
	Tremor, yrsel	Mindre vanliga
Ögon	Glaukom, katarakt	Mycket sällsynta
	Dimsyn (se även avsnitt Varningar och försiktighet)	Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan	Otosalpingit	Mindre vanliga
Hjärtat	Palpitationer, förlängt EKG-QTc-intervall, förändringar i EKG, takykardi, takyarytmi, förmaksflimmer*	Mindre vanliga
	Ventrikulära extrasystolier, angina pectoris	Sällsynta
Blodkärl	Hyperemi, rodnande	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dysfoni	Vanliga
	Hosta, produktiv hosta, halsirritation, astmakris, erytem i svalget	Mindre vanliga
	Paradoxal bronkospasm	Sällsynta
	Dyspné, astmaexacerbationer	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Diarré, muntorrhet, dyspepsi, dysfagi, brännande känsla på läpparna, illamående, dysgeusi	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Pruritus, utslag, hyperhidros, urtikaria	Mindre vanliga
	Angioödem	Sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer, myalgi	Mindre vanliga
	Tillväxthämning hos barn och ungdomar	Mycket sällsynta
Njurar och urinvägar	Nefrit	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem	Mycket sällsynta
Undersökningar	Ökning av c-reaktivt protein, blodplättar, fria fettsyror, insulin i blodet och ketonkroppar i blodet, minskning av kortisolnivån i blodet*, blodtrycksökning	Mindre vanliga
	Blodtryckssänkning	Sällsynta

	Minskad bentäthet	Mycket sällsynta
--	-------------------	------------------

* I en pivotal klinisk prövning på KOL-patienter rapporterades ett icke-allvarligt fall av behandlingsrelaterad pneumoni hos en patient som fått behandling med Innovair 100 mikrogram/6 mikrogram per dos. Andra biverkningar som observerades under behandling med Innovair 100 mikrogram/6 mikrogram i kliniska prövningar på KOL-patienter: minskning av kortisolnivån i blodet och förmaksflimmer.

Som med annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm uppträda (se Varningar och försiktighet). Bland observerade biverkningar typiska för formoterol kan nämnas: hypokalemi, huvudvärk, tremor, palpitationer, hosta, muskelspasmer och förlängt QTc-intervall.

Biverkningar typiska för beklometasondipropionat är: svampinfektioner i munnen inklusive candida, dysfoni, halsirritation.

Dysfoni och candidainfektion kan lindras genom munsköljning/gurgling med vatten eller tandborstning efter användning av produkten. Symtomatisk candidainfektion kan behandlas med lokalt svampmedel under fortsatt behandling med Innovair.

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

Överkänslighetsreaktioner inklusive utslag, urtikaria, pruritus, erytem och ödem i ögon, ansikte, läppar och hals kan också uppträda.

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

Inhalerade doser av Innovair 100 mikrogram/6 mikrogram per dos upp till tolv på varandra följande spraydosor (totalt 1200 mikrogram beklometasondipropionat och 72 mikrogram formoterol) har studerats hos astmatiska patienter. Behandlingen orsakade inte några onormala effekter på vitala tecken och varken allvarliga eller svåra biverkningar observerades.

Överdoser av formoterol kan leda till effekter typiska för beta₂-agonister: illamående, kräkningar, huvudvärk, tremor, somnolens, hjärtklappning, takykardi, ventrikulära arytmier, förlängt QTc-intervall, metabolisk acidosis, hypokalemi, hyperglykemi.

Vid överdosering av formoterol rekommenderas stödjande och symtomatisk behandling. Allvarliga fall ska läggas in på sjukhus. Användning av hjärtselektiva betablockare kan övervägas men endast med yttersta försiktighet eftersom användning av betablockare kan utlösa bronkospasm. Serumkalium ska övervakas.

Akut inhalation av beklometasondipropionat i doser som överskrider de rekommenderade kan leda till tillfällig binjuresuppression. Detta kräver inga akuta åtgärder eftersom binjurfunktionen normaliseras inom några dagar, vilket ska verifieras genom plasmakortisolmätningar. Behandlingen ska fortsätta i doser som kontrollerar astman hos dessa patienter.

Kronisk överdosering av inhalerat beklometasondipropionat: risk för binjuresuppression (se Varningar och försiktighet). Övervakning av binjureserven kan vara nödvändig. Behandlingen ska fortsätta i doser tillräckliga för att kontrollera astman.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Innovair innehåller beklometasondipropionat och formoterol. Dessa två aktiva substanser 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 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-adrenoceptoragonist, 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 en engångsdos.

Klinisk effekt och säkerhet av Innovair

I kliniska studier på vuxna har tillägg av formoterol till beklometasondipropionat förbättrat astmasymtom och lungfunktion samt reducerat antalet exacerbationer.

I en 24-veckors studie av lungfunktion var Innovair 100 mikrogram/6 mikrogram minst likvärdig jämfört med den fria kombinationen av beklometasondipropionat och formoterol samt bättre än behandling med enbart beklometasondipropionat.

Effekten av Innovair 200 mikrogram/6 mikrogram, 2 inhalationer två gånger dagligen, utvärderades i en 12-veckors pivotal klinisk studie vilken jämförde effekten på lungfunktion jämfört med behandling med monoterapi med beklometasondipropionat hos astmapatienter som inte uppnådde adekvat symtomkontroll med tidigare behandling (hög dos inhalerade kortikosteroid eller medelhög dos av kombination med inhalerade kortikosteroid och långverkande beta₂-agonist). Studien påvisade att Innovair 200 mikrogram/6 mikrogram var överlägsen beklometasondipropionat avseende förändring från baseline av det genomsnittliga PEF-värdet innan behandling på morgonen (justerad medelskillnad 18,53 l).

I en 24-veckors pivotal klinisk studie var säkerhetsprofilen hos Innovair 200 mikrogram/6 mikrogram, två inhalationer två gånger dagligen, jämförbar med den hos en fast kombination (flutikason/salmeterol 500/50, en inhalation två gånger dagligen). Ingen klinisk relevant effekt kunde ses med Innovair 200 mikrogram/6 mikrogram på HPA-axeln efter 6 månaders behandling. Studien visade att både Innovair 200 mikrogram/6 mikrogram och den godkända fasta kombinationen inte var överlägsen monoterapi med icke-extrafin formulering med beklometasondipropionat (2000 mikrogram/dag) avseende förändring av morgon-FEV₁ innan behandling och procent av antal dagar utan astmasymtom.

Farmakokinetik

Den systemiska exponeringen av de aktiva substanserna beklometasondipropionat och formoterol i fast kombination (Innovair) har jämförts med substanserna var för sig.

I en farmakokinetisk studie på friska försökspersoner behandlade med en enstaka dos av Innovair fast kombination (4 doser à 100 mikrogram/6 mikrogram) eller en enstaka dos av beklometasondipropionat freon (4 doser à 250 mikrogram) och formoterol HFA (4 doser à 6 mikrogram), var arean under kurvan (AUC) för huvudmetaboliten (beklometason-17-monopropionat) av beklometasondipropionat och dess maximala plasmakoncentration 35 % respektive 19 % lägre med den fasta kombinationen än med den icke-extrafina formuleringen av beklometasondipropionat freon. Däremot var absorptions hastigheten högre (0,5 kontra 2h) med den fasta kombinationen jämfört med den icke-extrafina formuleringen av beklometasondipropionat freon enbart.

För formoterol var maximal plasmakoncentration likartad mellan den fasta kombinationen och extemporekombinationen och den systemiska exponeringen var något högre efter administrering av Innovair än med extemporekombinationen.

Data har inte visat på några farmakokinetiska eller farmakodynamiska (systemiska) interaktioner mellan beklometasondipropionat och formoterol.

En farmakokinetisk studie som utfördes på friska frivilliga med blockad med aktivt kol visade att biotillgängligheten av beklometason-17-monopropionat i lungorna med Innovair 200 mikrogram/6 mikrogram formulering är dosproportionell jämfört med styrkan 100 mikrogram/6 mikrogram enbart för AUC {medelvärdet för förhållandet mellan systemisk biotillgänglighet i 200 mikrogram/6 mikrogram formulering jämfört med styrkan 100 mikrogram/6 mikrogram var 91,63 (90 % konfidensintervall: 83,79; 100,20)}. Medelvärdet för förhållandet mellan systemisk biotillgänglighet av formoterolfumarat i 200/6 mikrogram formulering jämfört med styrkan 100 mikrogram/6 mikrogram var 86,15 (90 % konfidensintervall: 75,94; 97,74).

I en annan farmakokinetisk studie som utfördes på friska frivilliga utan blockad med aktivt kol var den systemiska exponeringen av beklometason-17-monopropionat i 200 mikrogram/6 mikrogram formulering dosproportionell jämfört med styrkan 100 mikrogram /6 mikrogram {medelvärdet för förhållandet mellan systemisk biotillgänglighet i 200 mikrogram/6 mikrogram formulering jämfört med styrkan 100 mikrogram/6 mikrogram var 89,2 (90 % konfidensintervall: 79,8; 99,7)}. Den totala systemiska exponeringen av formoterolfumarat var oförändrad {medelvärdet för förhållandet mellan systemisk biotillgänglighet i 200/6 mikrogram formulering jämfört med styrkan 100 mikrogram/6 mikrogram var 102,2 (90 % konfidensintervall: 90,4; 115,5)}.

Användning av Innovair 200 mikrogram/6 mikrogram tillsammans med AeroChamber Plus andningsbehållare hos friska frivilliga ökade mängden beklometason-17-monopropionat (aktiv metabolit till beklometasondipropionat) och formoterol som deponerades i lungan med 25 % respektive 32 %. Den systemiska exponeringen var lite lägre för beklometason-17-monopropionat (med 17 %) och formoterol (med 17 %) och ökade för oförändrad beklometasondipropionat (med 54 %).

Beklometasondipropionat

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

Absorption, distribution och metabolism: Inhalerat beklometasondipropionat absorberas snabbt via lungorna; före absorption sker en omfattande omvandling till dess aktiva metabolit

beklometason-17-monopropionat via esterasenzym som finns i de flesta vävnader. Det systemiska upptaget av den aktiva metaboliten sker från lungorna (36 %) och genom gastrointestinal absorption av den svalda dosen. Biotillgängligheten av svalt beklometasondipropionat är emellertid försumbar, presystemisk omvandling till beklometason-17-monopropionat resulterar i att 41 % av dosen absorberas som aktiv metabolit.

Ökningen av systemisk exponering är ungefärligen linjär i förhållande till inhalerad dos.

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

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

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

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

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

Formoterol

Absorption och distribution: Efter inhalation absorberas formoterol från både lungor och magtarmkanal. Andelen inhalerad dos som sväljs efter administrering med inhalationsspray kan variera mellan 60 % och 90 %. Minst 65 % av den svalda andelen absorberas från magtarmkanalen. Maximal plasmakoncentration av oförändrad substans inträffar inom 0,5-1 timme efter oral administrering. Plasmaproteinbindning 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. Glukuronidsyrakonjugatet 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 totalformoterol. Baserat på uppmätta plasmakoncentrationer hos 12 friska försökspersoner efter inhalation av en enstaka dos på 120 µg, bestämdes den genomsnittliga halveringstid en till 10 timmar. R,R- respektive S,S-enantiomererna representerade ca 40 % respektive 60 % av

oförändrad substans i urinen. Det relativa förhållandet av de två enantiomererna förblev konstant för det studerade doseringsintervallet och det visades ingen relativ ackumulering av den ena eller andra enantiomeren efter upprepad dosering.

Efter oral administrering (40 - 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. Eftersom formoterol elimineras till största delen genom levermetabolism kan dock ökad exponering förväntas hos patienter med svår levercirros.

Prekliniska uppgifter

Toxicitet som observerats i djurstudier med beklometasondipropionat och formoterol, gett i kombination eller var för sig, bestod huvudsakligen av effekter relaterade till förstärkt farmakologisk aktivitet. De är relaterade till den immunsuppressiva aktiviteten av beklometasondipropionat och till de kända kardiovaskulära effekterna av formoterol, huvudsakligen observerade i hund. Varken ökning av toxicitet eller oväntade fynd observerades efter administrering av kombinationen.

Reproduktionsstudier i råttor har visat dosberoende effekter. Kombinationen associerades med minskad fertilitet hos honråttor och embryofetal toxicitet. Det är känt att höga doser kortikosteroider till dräktiga djur kan ge upphov till missbildningar av olika slag såsom gomspaltor och intrauterin tillväxthämning och det är sannolikt att effekter som visats med kombinationen av beklometasondipropionat/formoterol orsakades av beklometasondipropionat. Dessa effekter noterades endast vid hög systemisk exponering för den aktiva metaboliten beklometason-17-monopropionat (200 gånger förväntad plasmanivå hos patienter). Dessutom har förlängd gestation och förlossning visats i djurstudier, detta är effekter som är knutna till den kända tokolytiska effekten av beta₂-sympatomimetika. Dessa effekter noterades när formoterols plasmanivåer hos moderdjuret var lägre än de som förväntas hos patienter behandlade med Innovair.

Gentoxicitetsstudier utförda med kombinationen av beklometasondipropionat/formoterol indikerar inte mutagen potential. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med den föreslagna kombinationen. Emellertid har data för substanserna var för sig inte indikerat någon potentiell risk för karcinogenicitet hos människa.

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa beträffande den freonfria drivgasen HFA-134a.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje uppmätt dos (den dos som lämnar ventilen) innehåller 200 mikrogram beklometasondipropionat och 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat. Detta motsvarar en avgiven dos (den dos som lämnar inhalatorn) om 177,7 mikrogram beklometasondipropionat och 5,1 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, norfluran (HFA-134a), vattenfri etanol, saltsyra.

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:

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

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

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 $\mu\text{g/L}$ (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. Safepharm 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. Safepharm 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

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

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

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

The PEC is based on the following calculation:

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

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

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

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

Where;

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

= 0.34 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 L/day (Ref 1)

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

= 10 (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 _{growth rate} = 30 mg/L 72 hour LOEC _{growth rate} = 60 mg/L 72 hour EC50 _{growth rate} = 94 mg/L 72 hour NOEC _{biomass} = 15 mg/L 72 hour LOEC _{biomass} = 30 mg/L 72 hour EC50 _{biomass} = 46 mg/L	3
Acute toxicity to <i>Daphnia magna</i>	OECD202	48 hour NOEC = 55 mg/L 48 Hour EC50 = 144 mg/L	4
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 capricornutum*), 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

Före utlämnande till patient

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C) (i högst 18 månader).

För patienter

Förvaras vid högst 25°C (i högst 3 månader).

Behållaren innehåller en komprimerad vätska. Denna får ej utsättas för temperaturer högre än 50°C. Får ej punkteras eller brytas sönder.

För apotek

Ange datum för utlämnande till patienten på förpackningen.

Säkerställ att det är minst 3 månader mellan expeditionsdatum och utgångsdatum som är tryckt på förpackningen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Inhalationsspray, lösning 200 mikrogram /6 mikrogram per dos Färglös till gulaktig lösning
120 dos(er) tryckbehållare, 440:26, F