

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oxis® Turbuhaler® 12 mikrog/annos inhalaatiojauhe

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen inhaloitava annos (potilaan Turbuhalerista saama annos) sisältää 9 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia, joka vastaa mitattuna annoksena 12 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Laktoosimonohydraattia 891 mikrogrammaa inhaloituna annoksena. Ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe.  
Valkoinen jauhe.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Oxis Turbuhaler on tarkoitettu aikuisten, nuorten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten ylläpitohoitoon inhaloitavan kortikosteroidin lisäksi astman bronko-obstruktiivisten oireiden hoitoon ja räsitusastmaoireiden estoon, kun steroidihoidolla ei saada riittävää tehoa.

Oxis Turbuhaler on tarkoitettu myös aikuisille keuhkoputkien supistuksen aiheuttamien oireiden lievittämiseen potilaille, joilla on keuhkohtaumatauti (COPD).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Ylimääräisten annosten käyttö useammin kuin kahtena päivänä viikossa on merkki siitä, ettei astma ole hoitotasapainossa. Tällöin hoito tulee arvioida uudelleen.

##### *Astma:*

Oxis Turbuhaleria voidaan käyttää astman ylläpitohoitoon, "säännöllisenä lääkityksenä" kerran tai kahdesti päivässä ja "kohtauslääkityksenä" akuuttien bronko-obstruktiivisten oireiden hoitoon.

##### *Aikuiset (yli 18-vuotiaat):*

*Kohtauslääkitys:* 1 inhalaatio akuuttien bronko-obstruktiivisten oireiden hoitoon.

*Ylläpitohoito:* 1 inhalaatio kerran tai kahdesti päivässä. Jotkut potilaat tarvitsevat 2 inhalaatiota kerran tai kahdesti päivässä.

*Räsitusastmaoireiden esto:* 1 inhalaatio ennen räsitusta.

Ylläpito-hoidossa säännöllinen päivittäinen annos ei saa ylittää 4 inhalaatiota. Kuitenkin tarvittaessa voidaan ottaa yhteensä 6 annosta yhden vuorokauden aikana. Yhdellä inhaloitokerralla ei tule ottaa enempää kuin 3 annosta.

*Lapset ja nuoret (vähintään 6-vuotiaat):*

*Kohtauslääkitys:* 1 inhalaatio akuuttien bronko-obstruktiivisten oireiden hoitoon.

*Ylläpitohoito:* 1 inhalaatio kerran tai kahdesti päivässä.

*Rasitusastmaoireiden esto:* 1 inhalaatio ennen rasitusta.

Ylläpitoehdossa säännöllinen päivittäinen annos ei saa ylittää 2 inhalaatiota, kuitenkin tarvittaessa voidaan ottaa 4 annosta yhden vuorokauden aikana. Yhdellä inhalointikerralla ei tule ottaa enempää kuin 1 annos.

### *COPD*

*Aikuiset (yli 18-vuotiaat):*

*Ylläpitohoito:* 1 inhalaatio kerran tai kahdesti päivässä.

Säännöllinen päivittäinen annos ylläpitoehdossa ei saa ylittää 2 inhalaatiota. Tarvittaessa potilas voi ottaa lisäannoksia oireiden helpottamiseksi normaalin säännöllisen päivittäisen lääkityksen lisäksi.

Mikäli potilas käyttää lääkettä säännöllisesti ylläpitohoitoon ja ottaa lisäksi ylimääräisiä annoksia, on enimmäisannos vuorokaudessa 4 inhalaatiota (ylläpitohoito ja tarvittaessa). Yhdellä inhalointikerralla ei tule ottaa enempää kuin 2 annosta.

*Erityisryhmät:*

*Iäkkäät potilaat*

Iäkkäitä potilaita varten ei ole erityisiä annostusohjeita.

*Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta*

Tietoja Oxis Turbuhalerin käytöstä maksan- tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden lääkitykseen ei ole saatavilla (ks. myös kohta 5.2.).

*Pediatriset potilaat*

Oxis Turbuhaleria ei suositella käytettäväksi alle 6-vuotiaille lapsille, koska tietoa turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävästi.

*Huom!* Pienempi vahvuus (6 mikrog/annos) on myös saatavilla.

### Antotapa

*Ohjeet Oxis Turbuhalerin oikeaan käyttöön*

Oxis Turbuhalerin sisältämä lääkeaine kulkeutuu suukappaleen kautta sisäänhengitetyn ilmapirran mukana hengitysteihin.

Huom! On tärkeää neuvoa potilasta hengittämään voimakkaasti ja syvään suukappaleen kautta, jotta varmistetaan optimaalisen annoksen kulkeutuminen keuhkoihin.

On tärkeää neuvoa potilasta olemaan purematta suukappaletta tai käyttämättä Turbuhaleria, jos se on rikki tai suukappale ei pysy paikoillaan.

Potilas ei maista tai tunne lääkettä, mikä johtuu lääkeaineen pienestä määrästä annostuskertaa kohti.

Pakkaus sisältää yksityiskohtaiset käyttöohjeet.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineella tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Yleistä

Oxis Turbuhaleria ei tule käyttää (eikä se ole riittävä) astman aloitushoitoon.

Pitkävaikutteista beeta<sub>2</sub>-agonistihoitoa tarvitsevien astmapotilaiden tulisi saada myös optimaalista anti-inflammatorista ylläpitohoitoa kortikosteroidilla. Potilaita on kehoitettava jatkamaan anti-inflammatorista lääkitystään Oxis Turbuhaler -hoidon aloittamisen jälkeen, vaikka oireet lievittyisivätkin. Jos oireet jatkuvat tai ilmenee tarvetta nostaa beeta<sub>2</sub>-agonistin annosta, saattaa tämä merkitä perussairauden pahentumista. Tilanne antaa aiheutta ylläpito-hoidon uudelleenarviointiin. Kun inhaloitavalla kortikosteroidilla ei saavuteta riittävää astman hoitotasapainoa, voidaan lääkitykseen lisätä Oxis Turbuhaler. Potilaiden ei tule aloittaa Oxis Turbuhaler -hoitoa akuutin vaikean astman pahenemisvaiheen aikana tai jos heillä on merkittävästi pahentunut tai akuutisti huonontunut astma.

Vakavia astmaan liittyviä haittavaikutuksia ja pahenemisvaiheita saattaa esiintyä Oxis Turbuhaler -hoidon aikana. Potilaita tulee neuvoa jatkamaan lääkitystään, mutta ottamaan yhteyttä lääkärin, jos oireet pysyvät hallitsemattomina tai pahenevat Oxis Turbuhaler -hoidon aloituksen jälkeen. Kun astman oireet ovat hallinnassa, voidaan harkita Oxis Turbuhaler -annoksen asteittaista vähentämistä. Potilaiden säännölliset kontrollit ovat tärkeitä lääkitystä vähennettäessä. Oxis Turbuhaler -annostelussa tulee käyttää pienintä tehokkainta annosta.

Päivittäistä enimmäisannosta ei tule ylittää. Ylläpito-hoidon pitkäaikaisturvallisuutta ei ole osoitettu suuremmilla annoksilla kuin 36 mikrogrammaa/päivä aikuisten astmassa, 18 mikrogrammaa/päivä lasten astmassa sekä keuhkohtaumataudissa.

Usein toistuva lääkityksen tarve rasisastmaoireiden estoon (kortikosteroideilla ja pitkävaikutteisilla beeta<sub>2</sub>-agonisteilla; useita kertoja viikossa huolimatta riittävästä ylläpito-hoidosta) voi olla merkki riittämättömästä lääkityksestä ja edellyttää hoidon ja hoitomyöntyvyyden arviointia.

#### Sydän- ja verisuonitaudit sekä umpierityssairaudet

Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on tyreotoksikoosi, feokromosytooma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia, idiopaattinen subvalvulaarinen aorttastenoosi, vakava hypertensio, aneurysma tai jokin muu vakava sydän-verisuonisairaus, kuten iskeeminen sydänsairaus, takyarytmioita tai vakava sydämen vajaatoiminta.

#### QTc-ajan piteneminen

Formoteroli saattaa pidentää QTc-aikaa. Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on pidentynyt QTc-aika ja joita hoidetaan lääkkeillä, jotka vaikuttavat QTc-aikaan (ks. kohta 4.5.).

#### Diabetespotilaat

Diabetespotilaille suositellaan ylimääräisiä verensokerin tarkistuksia hoidon alussa, koska beeta<sub>2</sub>-agonisteilla on hyperglykeemisiä vaikutuksia.

#### Hypokalemia

Beeta<sub>2</sub>-agonistihoito saattaa aiheuttaa vakavan hypokalemian. Erityistä varovaisuutta on noudatettava akuutissa vaikeassa astmassa, sillä hypoksia saattaa lisätä hypokalemiaan liittyvää riskiä.

Samanaikainen hoito ksantiinjohdannaisilla, steroideilla ja diureeteilla saattaa lisätä hypokalemian riskiä. Tällaisissa tapauksissa suositellaan seerumin kaliumtason seurantaa.

#### Bronkospasmi

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä paradoksaalisen bronkospasmin mahdollisuus on pidettävä mielessä. Tällaisen tapahtuessa hoito tulee lopettaa heti ja aloittaa muu lääkehoito (ks. kohta 4.8).

#### Laktoosi-intoleranssi

Oxis Turbuhaler sisältää 891 mikrogrammaa laktoosimonohydraattia inhaloitua annosta kohti. Tämä määrä ei tavallisesti aiheuta vaivoja laktoosi-intoleranssista kärsiville potilaille. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### Pediatriset potilaat

Alle 6-vuotiaita lapsia ei tulisi hoitaa Oxis Turbuhalerilla, koska riittävää kokemusta ei toistaiseksi ole.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Erityisiä interaktiotutkimuksia Oxis Turbuhalerilla ei ole suoritettu.

Samanaikainen hoito muilla sympatomimeeteillä, kuten muilla beeta<sub>2</sub>-agonisteilla tai efedriinillä, voi lisätä Oxis Turbuhalerin haittavaikutuksia ja saattaa vaatia Oxis Turbuhaler -annoksen muuttamista.

Samanaikainen hoito ksantiinijohdannaisilla, steroideilla tai diureeteilla, kuten tiatsideilla ja loop-diureeteilla, voi lisätä beeta<sub>2</sub>-agonistien harvinaista hypokaleemista vaikutusta. Hypokaleemia voi lisätä taipumusta rytmihäiriöihin potilailla, joita hoidetaan digitaalisglykosideilla.

Teoriassa on riski, että samanaikainen hoito muiden QTc-aikaa pidentävien lääkeaineiden kanssa saattaa lisätä formoterolin farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ja lisätä kammioarytmioiden riskiä. Esimerkkeinä tällaisista lääkevalmisteista ovat mm. tietyt antihistamiinit (esim. terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini), tietyt antiarytmiset lääkeaineet (esim. kinidiini, disopyramidi, prokainamidi), erytromysiini ja trisykliset antidepressantit.

Samanaikainen anestesia halogenoiduilla hiilivedyillä lisää arytmiian riskiä.

Antikolinergit voivat tehostaa formoterolin bronkodilatoivaa vaikutusta.

Beetasalpaajat saattavat osittain tai kokonaan estää Oxis Turbuhalerin vaikutuksen. Siksi Oxis Turbuhaleria ei tule antaa samanaikaisesti beetasalpaajien (myös silmätipat) kanssa ellei ole pakottavia syitä.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Formoterolin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole riittävästi tietoja. Eläinkokeissa formoteroli on aiheuttanut keskenmenoja sekä alentanut varhaista syntymänjälkeistä eloonjäätä ja syntymäpainoa. Nämä vaikutukset ilmenivät huomattavasti suuremmilla pitoisuuksilla, kuin mitä saavutetaan Oxis Turbuhalerin kliinisessä käytössä. Oxis Turbuhaler hoitoa voidaan harkita kaikissa raskauden vaiheissa, jos se on astman hoitotasapainon ylläpitämiseksi on tarpeellista ja etenkin, jos äidin saama hyöty on suurempi kuin mikään sikiöön kohdistuva mahdollinen riski.

### Imetys

Tiedot formoterolin kulkeutumisesta äidinmaitoon puuttuvat. Pieniä määriä formoterolia on löydetty imettävien rottaemojen maidosta. Oxis Turbuhalerin käyttöä imettävälle äidille tulee harkita vain, jos odotettu hyöty äidille on suurempi kuin mikään lapsen kohdistuva mahdollinen riski. Mahdollista riskiä ei tunneta.

### Hedelmällisyys

Lisääntymistutkimuksissa eläimillä systeemisesti annettujen kliiniseen käyttöön verrattuna huomattavasti suurempien formoteroliannosten on osoitettu vähentävän jonkin verran urosrottien hedelmällisyyttä. Siten näillä eläinkokeiden tuloksilla ei näytä olevan merkitystä ihmisen kannalta.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Oxis Turbuhalerilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut beeta<sub>2</sub>-agonistihoidon liittyvät haittavaikutukset, kuten sydämentykytys ja vapina, ovat yleensä lieviä ja häviävät muutaman ensimmäisen hoitopäivän aikana.

### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, jotka liittyvät formoteroliin, on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$  ja  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$  ja  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Sydän	Melko harvinainen	Sydämentykytys, takykardia, arytmiat, esim. eteisvärinä, supraventrikulaarinen takykardia, lisälyönnit, angina pectoris
	Hyvin harvinainen	QTc-ajan pidentyminen
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet, esim. bronkospasmi, eksanteema, urtikaria, kutina
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Hypokalemia, hyperglykemia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihaskrampit
Hermosto	Yleinen	Päänsärky*, vapina, heitehuimaus
	Melko harvinainen	Makuhäiriöt
Psykkiset haitat	Melko harvinainen	Unihäiriöt
	Harvinainen	Levottomuus, rauhattomuus
Verisuonisto	Melko harvinainen	Verenpaineen vaihtelut

\* Päänsärkyä ilmeni 6,5 %:lla Oxis-valmistetta käyttäneistä potilaista ja 6,2 %:lla lumelääkettä käyttäneistä potilaista.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kuten muunkin inhalaatiohoidon aikana, saattaa hyvin harvoin esiintyä paradoksaalista bronkospasmiä (ks. kohta 4.4).

Beeta<sub>2</sub>-agonistihoido saattaa suurentaa veren insuliinin, vapaiden rasvahappojen, glyserolin ja ketonien pitoisuuksia.

Apuaineena käytetty laktoosi sisältää pieniä määriä maitoproteiineja. Ne voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Yliannostuksen hoidosta on vain rajallisesti kliinistä kokemusta.

### Oireet

Yliannostuksen hoidosta on vain rajallisesti kliinistä kokemusta. Yliannostus aiheuttaa todennäköisesti beeta<sub>2</sub>-agonisteille tyypillisiä haittavaikutuksia: vapinaa, päänsärkyä, sydämen tykittelytuntemuksia. Myös takykardiaa, hyperglykemiaa, hypokalemiaa, pidentynyttä QTc-aikaa, arytmioita, pahoinvointia ja oksentelua on raportoitu yksittäisinä tapauksina. Tilanteen hallintaan tarvitaan tukilääkitystä tai oireenmukaista hoitoa.

### Hoito

Kardioselektiivisten beetasalpaajien käyttöä voidaan harkita, mutta ainoastaan äärimmäisen varovasti, koska beetasalpaajien käyttö saattaa aiheuttaa bronkospasmin. Seerumin kaliumia tulisi seurata.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen luokitus: Selektiiviset beeta<sub>2</sub>-reseptoriagonistit, ATC-koodi: R03A C13.

### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Formoteroli on selektiivinen beeta<sub>2</sub>-agonisti, joka relaxoi keuhkoputkien sileää lihasta. Formoterolilla on siten keuhkoputkia laajentava vaikutus reversiibelissä obstruktiossa. Keuhkoputkia laajentava vaikutus alkaa nopeasti, 1-3 minuutin kuluttua inhalaatiosta, ja vaikutus kestää noin 12 tuntia kerta-annoksen oton jälkeen.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

Inhaloitu formoteroli imeytyy nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 10 minuutin kuluttua inhalaatiosta.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa formoterolin keskimääräinen keuhkodepositio Turbuhalerin kautta inhaloituna oli 43 % inhaloidusta annoksesta. Systeeminen kokonaishyväksikäytettävyys oli noin 60 % inhaloidusta.

#### Jakautuminen ja biotransformaatio

Noin 50 % formoterolista on sitoutuneena plasman proteiineihin.

Formoteroli metaboloituu suoran glukuronisaation ja O-demetylaation kautta. Entsyymiä, joka vastaa O-demetylaatiosta, ei ole tunnistettu.

#### Eliminaatio

Suurin osa formoteroliannoksesta eliminoituu metaboloitumalla. Plasman kokonaispuhdistumaa ja jakautumistilavuutta ei ole määritetty.

Inhalaation jälkeen 8-13 % inhaloidusta formoteroliannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Noin 20 % i.v.-annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Inhalaation jälkeen terminaalisen puoliintumisajan arvioidaan olevan 17 tuntia.

#### Lineaarisuus/ei lineaarisuus

Systeeminen altistuminen formoterolille korreloi lineaarisesti annokseen.

#### Erityisryhmät

Heikentyneen maksan- tai munuaisten toiminnan vaikutusta formoterolin farmakokineetiikkaan ja

farmakokinetiikkaan iäkkäillä potilailla elimistössä ei tunneta. Koska formoteroli eliminoituu pääasiassa maksametabolian kautta, voidaan altistuksen olettaa lisääntyvän potilaissa, joilla on vakava maksakirroosi.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Formoterolin vaikutus toksisuustutkimuksissa rotilla ja koirilla näkyi pääasiassa sydän- ja verisuonijärjestelmässä ja aiheuttaa hyperemiaa, takykardiaa, arytmioita ja sydänlihaksen leesioita. Nämä ovat tunnettuja farmakologisia vaikutuksia, joita suuret annokset beeta<sub>2</sub>-agonisteja aiheuttavat.

Formoterolilla ei ole todettu genotoksisia vaikutuksia *in vitro*- eikä *in vivo* -kokeissa. Rotilla ja hiirillä hyvänlaatuisten kohdun sileälihaskasvainten esiintymistiheys kasvoi lievästi. Tätä pidetään luokkaominaisuutena, jota tavataan jyrksijöillä pitkäaikaikäkäytössä suurten beeta<sub>2</sub>-agonistiannosten jälkeen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti (sisältää maitoproteiineja).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä inhalaattori tiiviisti suljettuna.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Turbuhaler on moniannosjauheinhalaattori. Turbuhaler on valmistettu eri muovimateriaaleista (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT).

Yksi Turbuhaler sisältää 60 annosta.

Jokainen pakkaus sisältää joko 60 annosta (1 inhalaattori), 3 x 60 annosta (3 inhalaattoria), 10 x 60 annosta (10 inhalaattoria), 18 x 60 annosta (18 inhalaattoria) tai 20 x 60 annosta (20 inhalaattoria).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AstraZeneca Oy  
Itsehallintokuja 4  
02600 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

12550

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.3.1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.3.2008

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.10.2019