

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oxis® Turbuhaler® 6 mikrog/annos inhalaatiojauhe

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen inhaloitava annos (potilaan Turbuhalerista saama annos) sisältää 4,5 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia, joka vastaa mitattuna annoksena 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Laktoosimonohydraattia 895,5 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 rasisastmaoireiden 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 tai 2 inhalaatiota akuuttien bronko-obstruktiivisten oireiden hoitoon.

Ylläpitohoito: 1-2 inhalaatiota kerran tai kahdesti päivässä. Jotkut potilaat tarvitsevat 4 inhalaatiota kerran tai kahdesti päivässä.

Rasisastmaoireiden esto: 2 inhalaatiota ennen rasisusta.

Ylläpitohoidossa säännöllinen päivittäinen annos ei saa ylittää 8 inhalaatiota. Kuitenkin tarvittaessa voidaan ottaa yhteensä 12 annosta yhden vuorokauden aikana. Yhdellä inhalointikerralla ei tule ottaa enempää kuin 6 annosta.

Lapset ja nuoret (vähintään 6-vuotiaat):

Kohtauslääkitys: 1 tai 2 inhalaatiota akuuttien bronko-obstruktiivisten oireiden hoitoon.

Ylläpitohoito: 2 inhalaatiota kerran tai kahdesti päivässä.

Rasitusastmaoireiden esto: 1 tai 2 inhalaatiota ennen rasitusta.

Ylläpitoehdossa säännöllinen päivittäinen annos ei saa ylittää 4 inhalaatiota, kuitenkin tarvittaessa voidaan ottaa 8 annosta yhden vuorokauden aikana. Yhdellä inhalointikerralla ei tule ottaa enempää kuin 2 annosta.

COPD:

Aikuiset (yli 18-vuotiaat):

Ylläpitohoito: 2 inhalaatiota kerran tai kahdesti päivässä.

Säännöllinen päivittäinen annos ylläpitoehdossa ei saa ylittää 4 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 8 inhalaatiota (ylläpitohoito ja tarvittaessa). Yhdellä inhalointikerralla ei tule ottaa enempää kuin 4 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! Suurempi vahvuus (12 mikrog/annos) on saatavilla vaihtoehtona potilaille, jotka tarvitsevat enemmän kuin kaksi inhalaatiota päivässä.

Antotapa

Ohjeet Oxis Turbuhalerin oikeaan käyttöön

Oxis Turbuhalerin sisältämä lääkeaine kulkeutuu suukappaleen kautta sisäänhengitetyn ilmvirran 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 aineelle 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 beeta₂-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 beeta₂-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 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 lääkäriin, 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 beeta₂-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 lääkkeitä, jotka vaikuttavat QTc-aikaan (ks. kohta 4.5.).

Diabetespotilaat

Diabetespotilailla suositellaan ylimääräisiä verensokerin tarkistuksia hoidon alussa, koska beeta₂-agonisteilla on hyperglykeemisiä vaikutuksia.

Hypokalemia

Beeta₂-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 895,5 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 glukooosi-galaktoosi-inemytimishäiriö, 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 beeta₂-agonisteilla tai efedriinillä, voi lisätä Oxis Turbuhalerin hättävää vaikutuksia ja saattaa vaatia Oxis Turbuhaler -annoksen muuttamista.

Samanaikainen hoito ksantiinijohdannaisilla, steroideilla tai diureeteilla, kuten tiatsideilla ja loop-diureeteilla, voi lisätä beeta₂-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 aarytmian 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 eloonjääntä 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. Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

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 beeta₂-agonistihoitoon 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 ($< 1/10\ 000$).

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
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
Psyykkiset 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).

Beeta₂-agonistihoito 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

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

FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen hoidosta on vain rajallisesti kliinistä kokemusta.

Oireet

Yliannostus aiheuttaa todennäköisesti beeta₂-agonisteille tyypillisiä haittavaikutuksia: vapinaa, päänsärkyä, sydämen tykyttelytuntemuksia. 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 beeta₂-reseptoriagonistit, ATC-koodi: R03A C13.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Formoteroli on selektiivinen beeta₂-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 Farmakokinetiikka

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 annoksesta.

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 puoliintumisaajan arvioidaan olevan 17 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Systeeminen altistuminen formoterolille korreloi lineaarisesti annokseen.

Erityisryhmät

Heikentyneen maksan tai munuaisten toiminnan vaikutusta formoterolin farmakokinetiikkaan ja farmakokinetiikkaa iäkkäillä potilailla ei tunneta. Koska formoteroli eliminoituu pääasiassa maksametabolian kautta, voidaan altistuksen olettaa lisääntyvän potilailla, 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 beeta₂-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 beeta₂-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

Keilaranta 18,
02150 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12549

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.3.1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.3.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.04.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxis® Turbuhaler® 6 mikrogram/dos, inhalationspulver

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje avgiven dos (den dos som lämnar munstycket) från Oxis Turbuhaler innehåller 4,5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat. Motsvarande uppmätta dos är 6 mikrogram.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Laktosmonohydrat 895,5 mikrogram per avgiven dos. Se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver.

Vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oxis Turbuhaler är avsett för vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre som tillägg till underhållsbehandling med inhaled kortikosteroid för lindring av bronkobrastruktiva symtom och förebyggande av ansträngningsutlösta symtom till patienter med astma när adekvat behandling med kortikosteroider inte är tillräckligt.

Oxis Turbuhaler är också avsett för vuxna för lindring av bronkobrastruktiva symtom till patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Användning av högre doser än vad som vanligen behövs för en patient i mer än 2 dagar per vecka är ett tecken på suboptimal sjukdomskontroll och underhållsbehandlingen bör omvärderas.

Astma:

Vid astma kan Oxis Turbuhaler användas en eller två gånger dagligen (underhållsbehandling) och som vid behovsmedicinering för anfallskupering vid akuta bronkobrastruktiva symtom.

Vuxna >18 år:

Anfallskupering: 1 eller 2 inhalationer för att häva akuta bronkobrastruktiva symtom.

Underhållsbehandling: 1 eller 2 inhalationer en eller två gånger per dygn. Vissa patienter kan behöva 4 inhalationer en eller två gånger per dygn.

Förebyggande av ansträngningsutlöst bronkkonstriktion: 2 inhalationer före ansträngning.

Dygnsdosen för underhållsbehandling bör inte överstiga 8 inhalationer, men tillfälligt kan upp till maximalt 12 inhalationer tillåtas under en 24-timmars period. Mer än 6 inhalationer ska inte tas vid samma tillfälle.

Barn och ungdomar från 6 år:

Anfallskupering: 1 eller 2 inhalationer för att häva akuta bronkobrastruktiva symtom.

Underhållsbehandling: 2 inhalationer en eller två gånger per dygn.

Förebyggande av ansträngningsutlöst bronkkonstriktion: 1 eller 2 inhalationer före ansträngning

Dygnsdosen för underhållsbehandling bör inte överstiga 4 inhalationer, men tillfälligt kan upp till maximalt 8 inhalationer tillåtas under en 24-timmars period. Mer än 2 inhalationer ska inte tas vid samma tillfälle.

KOL:

Vuxna >18 år:

Normal dosering: 2 inhalationer en eller två gånger per dygn.

Dygnsdosen för underhållsbehandling bör inte överstiga 4 inhalationer. Vid behov kan, utöver underhållsdoseringen, ytterligare inhalationer tas för lindring av symtom upp till en sammanlagd dygnsdos av 8 inhalationer (underhålls- och vid behovsdosering sammantaget). Mer än 4 inhalationer ska inte tas vid samma tillfälle.

Särskilda populationer:

Äldre

Till äldre patienter krävs ingen dosjustering.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Det finns inga data om hur Oxis Turbuhaler ska användas till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se även avsnitt 5.2).

Pediatrik population:

Oxis Turbuhaler rekommenderas inte till barn under 6 års ålder beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.

OBS! En högre styrka (12 mikrogram/dos) finns tillgänglig som alternativ till patienter som kräver 2 eller flera inhalationer.

Administreringssätt

Instruktioner för korrekt användning av Oxis Turbuhaler

Oxis Turbuhaler är inandningsdriven vilket betyder, att när patienten andas in genom munstycket följer substansen med den inandade luften ner i luftvägarna.

OBS! Det är viktigt att instruera patienten att andas in kraftfullt och djupt genom munstycket för att försäkra att dosen blir optimal.

Det är viktigt att instruera patienten att inte tugga eller bita på munstycket och att inte använda inhalatorn om den blivit skadad eller om munstycket lossats.

Det är möjligt, att patienten inte smakar eller känner någon medicin, när Oxis Turbuhaler används, vilket beror på att så liten mängd substans dispenserar.

En utförlig beskrivning finns i varje förpackning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Oxis Turbuhaler ska inte användas (och är inte tillräckligt) som förstahandsläkemedel vid behandling av astma.

Astmapatienter, som behöver behandling med långverkande beta₂-agonister, ska också ha optimal antiinflammatorisk underhållsbehandling med kortikosteroider. Patienterna ska instrueras att fortsätta ta sin antiinflammatoriska medicin efter start av behandling med Oxis Turbuhaler, även när symtomen minskar. Om symtomen kvarstår eller behandlingen med beta₂-agonister behöver ökas, tyder detta på att grundsjukdomen försämrats och en omvärdering av underhållsbehandlingen ska göras.

Även om behandling med Oxis Turbuhaler kan introduceras som tilläggsbehandling när inhalationskortikosteroider inte är tillräckliga för adekvat astmakontroll, ska inte behandling med Oxis Turbuhaler påbörjas under en akut svår astmaexacerbation eller vid en akut eller markant försämring av astman. Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med Oxis Turbuhaler. Patienter ska uppmanas att fortsätta behandlingen men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med Oxis Turbuhaler. När symtomen är under kontroll bör man överväga en gradvis nedtrappning av dosen. Regelbunden uppföljning av patienterna även under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen ska användas.

Den maximala dygnsdosen bör inte överskridas. Säkerhet vid långtidsbehandling har inte fastställts med doser högre än 36 mikrogram/dygn för vuxna astmapatienter, 18 mikrogram/dygn för barn med astma samt 18 mikrogram/dag för patienter med COPD.

Frekvent behov av medicinering (det vill säga profylaktisk behandling mot ansträngningsutlöst bronkkonstriktion med till exempel kortikosteroider och långverkande beta₂-agonister) flera gånger varje vecka, trots en adekvat underhållsbehandling kan vara ett tecken på suboptimal astmakontroll och motiverar en omvärdering av astmabehandlingen och en utvärdering av compliance.

Kardiovaskulära och endokrina sjukdomar

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med tyreotoxikos, feokromocytom, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulär aortstenos, allvarlig hypertoni, aneurysm eller annan allvarlig hjärtsjukdom som ischemisk hjärtsjukdom, takyarytmi eller svår hjärtsvikt.

QTc-förlängning

Formoterol kan orsaka förlängning av QTc-intervallet. Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med förlängt QTc-intervall och av patienter som behandlas med läkemedel som påverkar QTc-intervallet (se avsnitt 4.5).

Diabetespatienter

Beroende på den hyperglukemiska effekten av beta₂-agonister rekommenderas utökade blodglukosmätningar initialt hos patienter med diabetes.

Hypokalemi

Potentielt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid beta₂-agonist terapi. Särskild försiktighet rekommenderas vid akut, svår astma eftersom den därmed förknippade risken kan förstärkas vid hypoxi. Hypokalemin kan potentieras vid samtidig behandling med xantinderivat, steroider och diuretika. Serumkaliumnivån ska därför hållas under uppsikt.

Bronkospasm

Som vid annan inhalationsterapi ska risken för paradoxal bronkospasm övervägas. Om det inträffar, ska behandlingen avbrytas omedelbart och alternativ terapi påbörjas (se avsnitt 4.8).

Laktosintolerans

Oxis Turbuhaler innehåller laktosmonohydrat 895,5 mikrogram per avgiven dos. Denna mängd orsakar normalt inte problem hos laktosintoleranta personer. Patienter med något av följande sällsynta

ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Pediatrik population

Barn under 6 år ska inte behandlas med Oxis Turbuhaler, eftersom inte tillräcklig erfarenhet finns för denna grupp.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med Oxis Turbuhaler.

Samtidig behandling med andra sympatomimetiska substanser såsom andra beta₂-agonister eller efedrin kan potentiella oönskade effekter av Oxis Turbuhaler och dositering kan behövas.

Samtidig behandling med xantinderivat, kortikosteroider eller diuretika såsom tiazider och loopdiuretika kan potentiella en sällsynt hypokalemisk effekt av beta₂-agonister. Hypokalemi kan öka benägenheten för hjärtarytmi hos patienter som behandlas med digitalisglukosider.

Det finns en teoretisk risk att samtidig användning med andra läkemedel som konstaterats förlänga QTc-intervallet kan ge upphov till en farmakodynamisk interaktion med formoterol och öka möjlig risk för ventrikulära arytmier. Exempel på sådana läkemedel är vissa antihistaminer (t.ex. terfenadin, astemisol, mizolastin), vissa antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid, prokainamid), erytromycin och tricykliska antidepressiva.

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

Den bronkdilaterande effekten av formoterol kan förstärkas genom samtidig användning av antikolinerga läkemedel.

Beta-adrenerga blockerare kan försvaga eller upphäva effekten av Oxis Turbuhaler. Oxis Turbuhaler ska därför inte ges tillsammans med beta-adrenerga blockerare (inklusive ögondroppar) såvida ej tvingande skäl föreligger.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med formoterol saknas. I djurförsök har formoterol orsakat implantationsförluster samt minskad tidig postnatal överlevnad och födelsevikt. Effekterna uppträdde vid betydligt högre systemexponeringar än de som uppnåts under klinisk användning av Oxis Turbuhaler. Behandling med Oxis Turbuhaler kan övervägas under hela graviditeten om den behövs för att upprätthålla astmakontroll och om den förväntade fördelen för modern överväger eventuella risker för fostret. Risken för människa är okänd.

Amning

Det är inte känt, om formoterol passerar över i human bröstmjolk. Hos råttor har små mängder formoterol uppmätts i bröstmjolk. Behandling med Oxis Turbuhaler av ammande kvinnor bör endast övervägas om den förväntade fördelen för modern överväger eventuella risker för barnet.

Fertilitet

Reproduktionsstudier på djur med formoterol visade en något reducerad fertilitet hos hanråttor vid högre systemiska exponeringar än vad som uppnås vid klinisk användning. Resultaten från dessa djurförsök förefaller således inte vara relevanta för människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Oxis Turbuhaler har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningar vid beta₂-agonistbehandling, såsom tremor och palpitationer, är vanligtvis milda och försvinner efter några dagars behandling.

Tabell över biverkningar

Biverkningar associerade till formoterol, klassade efter organklasser och frekvens, anges nedan. Biverkningsfrekvenser rangordnas enligt följande: 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 ($< 1/10\ 000$).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Hjärtat	Mindre vanliga	Palpitationer
	Mindre vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Hjärtarrytmier t.ex. förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi, extrasystolier.
	Mindre vanliga	Angina pectoris
	Mycket sällsynta	Förlängning av QTc-intervallet
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner t.ex. bronkospasm, exantem, urtikaria, klåda
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Hypokalemi
	Mindre vanliga	Hyperglukemi
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelkramper
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk*, tremor, yrsel
	Mindre vanliga	Smakförändringar
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Sömnstörningar
	Sällsynta	Oro, rastlöshet
Blodkärl	Mindre vanliga	Variationer i blodtryck

* Huvudvärk inträffade hos 6,5 % av patienterna som fick Oxis och hos 6,2 % av dem med placebo.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Som vid all inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm uppträda i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Behandling med beta₂-agonister kan resultera i förhöjda nivåer av insulin, fria fettsyror, glycerol och ketonkroppar i blodet.

Hjälpämnet laktos innehåller små mängder mjölkprotein, vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

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 (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Klinisk erfarenhet av behandling av överdosering är begränsad.

Symtom

En överdos leder sannolikt till effekter typiska för beta₂-agonister: Tremor, huvudvärk och palpitationer. Takykardi, hyperglukemi, hypokalemi, förlängt QTc-intervall, arytmier, illamående och kräkningar har rapporterats i enstaka fall. Understödjande och symtomatisk behandling är påkallad.

Behandling

Användning av kardioselektiva beta-blockerare kan övervägas, men endast med extrem försiktighet eftersom användning av beta-adrenerga blockerare kan framkalla bronkospasm. Serumkalium bör monitoreras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: selektiv beta-2-agonist, formoterol, ATC-kod: R03A C13.

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Formoterol är en selektiv beta₂-adrenoceptoragonist, som verkar avslappande på den glatta muskulaturen i bronkerna. Formoterol har sålunda en bronkdilaterande effekt hos patienter med reversibel luftvägsobstruktion. Den bronkdilaterande effekten sätter in snabbt, inom 1-3 minuter efter inhalation, och varar i genomsnitt 12 timmar efter en engångsdos.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Inhalerat formoterol absorberas snabbt. Maximal plasmakoncentration uppnås cirka 10 minuter efter inhalation.

I en farmakokinetisk studie var medellungdepositionen av formoterol efter inhalation via Turbuhaler 43 % av avgiven dos. Den totala systemiska tillgängligheten var omkring 60 % av avgiven dos.

Distribution och metabolism

Plasmaproteinbindning är cirka 50 %.

Formoterol metaboliseras via direkt glukuronidering och O-demetylering. Enzymet som medför O-demetylering, har inte identifierats.

Eliminering

Större delen av dosen formoterol utsöndras i metaboliserad form. Total plasmaclearance och distributionsvolym har ej bestämts.

Efter inhalation utsöndras 8-13 % av avgiven dos formoterol ometaboliserad i urinen. Cirka 20 % av en i.v.-dos utsöndras oförändrad i urinen. Den terminala halveringstiden efter inhalation uppskattas till 17 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Den systemiska exponeringen för formoterol är linjärt korrelerad till administrerad dos.

Särskilda populationer

Effekten av nedsatt lever- eller njurfunktion på formoterols kinetik samt kinetiken hos äldre är inte kända. Eftersom formoterol elimineras till största delen genom levermetabolism kan en ökad exponering förväntas hos patienter med allvarlig levercirrhos.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier på råtta och hund, påverkar formoterol huvudsakligen det kardiovaskulära systemet i form av effekter som hyperemi, takykardi, arytmier och skador på myokardiet. Dessa effekter är kända farmakologiska manifestationer efter administrering av höga doser beta₂-agonister.

Inga genotoxiska effekter av formoterol har observerats i *in vitro* och *in vivo*-tester. Hos råttor och möss har en lätt ökning av benigna uterina leiomyom observerats. Dessa betraktas som gnagarspecifika klasseffekter som uppträder efter lång exponering av höga doser beta₂-agonister.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (innehåller mjölkproteiner).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Förvara inhalatorn med skyddshylsan ordentligt påskruvad.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Oxis Turbuhaler är en inandningsdriven flerdospulverinhalator.
Inhalatorn är tillverkad i plast (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT).
Varje inhalator innehåller 60 doser.
Varje förpackning innehåller 60 doser (1 inhalator), 3x60 doser (3 inhalatorer), 10x60 doser (10 inhalatorer), 18x60 doser (18 inhalatorer) eller 20x60 doser (20 inhalatorer).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca Oy
Kägelstranden 18,
02150 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12549

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10.3.1997
Datum för den senaste förnyelsen: 6.3.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.04.2023