

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxis Turbuhaler 4,5 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 bronkobstruktiva 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 bronkobstruktiva 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 bronkobstruktiva symtom.

Vuxna >18 år:

Anfallskupering: 1 eller 2 inhalationer för att häva akuta bronkobstruktiva 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 bronkobstruktiva 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).

Pediatrisk population:

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

OBS! En högre styrka (9 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 dispenseras.

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 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 aortastenosis, 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

Potentiellt 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.

Pediatrisk 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
Blodkärll	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).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

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, arytm, 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 AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13015

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1996-10-14 / 2007-03-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2016-06-14