

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Oxis Turbuhaler 4,5 mikrogram/dose, inhalasjonspulver
Oxis Turbuhaler 9 mikrogram/dose, inhalasjonspulver

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver avgitte dose (den dosen som forlater munnstykket) Oxis Turbuhaler inneholder 4,5 mikrogram eller 9 mikrogram formoterolfumaratdihydrat. Tilsvarende oppmålt dose er 6 mikrogram eller 12 mikrogram.

Hjelpestoff med kjent effekt (Oxis Turbuhaler 4,5 mikrogram/dose)

Laktosemonohydrat 895,5 mikrogram per avgitt dose. Se pkt. 4.4.

Hjelpestoff med kjent effekt (Oxis Turbuhaler 9 mikrogram/dose)

Laktosemonohydrat 891 mikrogram per avgitt dose. Se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver
Hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne, ungdom og barn (≥ 6 år): Behandling av symptomer på bronkoobstruksjon og forebygging av anstrengelsesutløste symptomer ved astma når adekvat behandling med kortikosteroider ikke er tilstrekkelig.

Voksne: Behandling av symptomer på bronkoobstruksjon hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Bruk av høyere doser enn det som vanligvis trengs for en pasient, i mer enn 2 dager per uke er et tegn på suboptimal sykdomskontroll, og at vedlikeholdsbehandlingen bør revurderes.

4,5 mikrogram/dose

Astma:

Ved astma kan Oxis Turbuhaler brukes én eller to ganger daglig (som vedlikeholdsdose) og som symptomlindrende medisin for å behandle akutte bronko-obstruktive symptomer.

Voksne >18 år:

Symptomlindring: 1 eller 2 inhalasjoner for å lindre akutte bronko-obstruktive symptomer.

Vedlikeholdsbehandling: 1 eller 2 inhalasjoner én eller to ganger per døgn. Enkelte pasienter kan ha behov for 4 inhalasjoner én eller to ganger per døgn.

Forebygging av anstrengelsesutløst bronkokonstriksjon: 2 inhalasjoner før anstrengelser.

Den daglige vedlikeholdsdosen bør ikke overstige 8 inhalasjoner, men i enkelte tilfeller kan inntil maks 12 inhalasjoner tas i løpet av 1 døgn. Mer enn 6 inhalasjoner bør ikke tas ved ett enkelt doseringstilfelle.

Barn og ungdom fra 6 år:

Symptomlindring: 1 eller 2 inhalasjoner for å lindre akutte bronko-obstruktive symptomer.

Vedlikeholdsbehandling: 2 inhalasjoner én eller to ganger per døgn.

Forebygging av anstrengelsesutløst bronkokonstriksjon: 1 eller 2 inhalasjoner før anstrengelser.

Den daglige vedlikeholdsdosen bør ikke overstige 4 inhalasjoner, men i enkelte tilfeller kan inntil maks 8 inhalasjoner tas i løpet av 1 døgn. Mer enn 2 inhalasjoner bør ikke tas ved ett enkelt doseringstilfelle.

kols:

Voksne > 18 år:

Normal dosering: 2 inhalasjoner én eller to ganger per døgn. Den daglige vedlikeholdsdosen bør ikke overstige 4 inhalasjoner.

Ved behov kan ytterligere inhalasjoner, utover vedlikeholdsdosen, tas for symptomlindring inntil en sammenlagt døgndose på 8 inhalasjoner (vedlikeholds- pluss behovsdosering). Mer enn 4 inhalasjoner bør ikke tas ved ett enkelt doseringstilfelle.

Spesielle populasjoner:

Eldre

For eldre pasienter trengs det ingen dosejustering.

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Det foreligger ingen data om hvordan Oxis Turbuhaler skal brukes på pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se også pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon:

Oxis Turbuhaler er ikke anbefalt til bruk hos barn < 6 år da det ikke foreligger tilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt.

OBS! En høyere styrke (9 mikrogram/dose) er tilgjengelig som alternativ for pasienter som trenger 2 eller flere inhalasjoner.

9 mikrogram/dose

Astma:

Ved astma kan Oxis Turbuhaler brukes én eller to ganger daglig (som vedlikeholdsdose) og som symptomlindrende medisin for å behandle akutte bronko-obstruktive symptomer.

Voksne >18 år:

Symptomlindring: 1 inhalasjon for å lindre akutte bronko-obstruktive symptomer.

Vedlikeholdsbehandling: 1 inhalasjon én eller to ganger per døgn. Enkelte pasienter kan ha behov for 2 inhalasjoner én eller to ganger per døgn.

Forebygging av anstrengelsesutløst bronkokonstriksjon: 1 inhalasjon før anstrengelser.

Den daglige vedlikeholdsdosen bør ikke overstige 4 inhalasjoner, men i enkelte tilfeller kan inntil maks 6 inhalasjoner tas i løpet av 1 døgn.

Mer enn 3 inhalasjoner bør ikke tas ved ett enkelt doseringstilfelle.

Barn og ungdom fra 6 år:

Symptomlindring: 1 inhalasjon for å lindre akutte bronko-obstruktive symptomer.

Vedlikeholdsbehandling: 1 inhalasjon én eller to ganger per døgn.

Forebygging av anstrengelsesutløst bronkokonstriksjon: 1 inhalasjon før anstrengelser.

Den daglige vedlikeholdsdosen bør ikke overstige 2 inhalasjoner, men i enkelte tilfeller kan inntil maks 4 inhalasjoner tas i løpet av 1 døgn. Mer enn 1 inhalasjon bør ikke tas ved ett enkelt doseringstilfelle.

kols:

Voksne > 18 år:

Vedlikeholdsbehandling: 1 inhalasjon én eller to ganger per døgn. Den daglige vedlikeholdsdosen bør ikke overstige 2 inhalasjoner.

Ved behov kan ytterligere inhalasjoner, utover vedlikeholdsdosen, tas for symptomlindring inntil en sammenlagt døgndose på 4 inhalasjoner (vedlikeholds- pluss behovsdosering). Mer enn 2 inhalasjoner bør ikke tas ved ett enkelt doseringstilfelle.

Spesielle populasjoner:

Eldre

For eldre pasienter trengs det ingen dosejustering.

Pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon

Det foreligger ingen data om hvordan Oxis Turbuhaler skal brukes på pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se også pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon:

Oxis Turbuhaler er ikke anbefalt til bruk hos barn < 6 år da det ikke foreligger tilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt.

OBS! En lavere styrke (4,5 mikrogram/dose) er også tilgjengelig.

Administrasjonsmåte

Bruksanvisning for riktig bruk av Oxis Turbuhaler

Oxis Turbuhaler er innåndingsdrevet, noe som betyr at substansen følger med den innåndede luften ned i luftveiene når pasienten puster inn gjennom munnstykket.

OBS! Det er viktig å instruere pasienten om å puste kraftig og dypt inn gjennom munnstykket for å forsikre at dosen blir optimal.

Det er viktig å instruere pasienten om ikke å tygge eller bite på munnstykket og ikke bruke inhalatoren hvis den er skadet eller munnstykket er løsnet.

Siden det dispenseres en svært liten mengde av preparatet, vil pasienten kanskje ikke smake eller kjenne noen medisin når Oxis Turbuhaler brukes.

Hver pakning inneholder en utførlig beskrivelse.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Oxis Turbuhaler alene er ikke tilstrekkelig, og bør derfor ikke brukes som initial behandling av astma.

Astmapasienter som trenger behandling med en langtidsvirkende beta₂-agonist, bør også behandles optimalt med antiinflammatorisk vedlikeholdsbehandling med kortikosteroider. Pasientene må oppfordres til å fortsette med den antiinflammatoriske behandlingen også etter at Oxis Turbuhaler er tatt i bruk, selv om det inntreffer en symptombedring. Hvis symptomene vedvarer eller dosen av beta₂-agonister må økes, tyder det på en sykdomsforverring, og astmabehandlingen må revurderes.

Selv om Oxis Turbuhaler kan benyttes som tilleggsbehandling når inhalasjonskortikosteroider ikke gir tilstrekkelig kontroll av astmasymptomer, skal ikke behandling med Oxis Turbuhaler påbegynnes under akutt alvorlig astmaeksaserbasjon, eller ved akutt eller signifikant forverring av astma. Alvorlige astmarelaterte bivirkninger og eksaserbasjoner kan oppstå under behandling med Oxis Turbuhaler. Pasienter bør oppfordres til å fortsette behandlingen, men samtidig rådføre seg med lege, dersom astmasymptomene fortsetter eller forverres etter initiering av behandling med Oxis Turbuhaler. Så snart symptomene er under kontroll, bør en gradvis dosereduksjon vurderes. Regelmessig oppfølging av pasienter som trapper ned behandlingen, er viktig. Laveste effektive dose bør benyttes.

Maksimal døgndose bør ikke overstiges. Sikkerheten ved langtidsbehandling er ikke fastsatt for høyere doser enn 36 mikrogram daglig hos voksne med astma, 18 mikrogram daglig hos barn med astma og 18 mikrogram daglig hos kols-pasienter.

Hyppig behov for medisiner (dvs. profylaktisk behandling for å forebygge anstrengelsesutløst bronkokonstriksjon med f.eks. kortikosteroider og langtidsvirkende beta₂-agonister) flere ganger per uke, til tross for en adekvat vedlikeholdsbehandling, kan være tegn på suboptimal astmakontroll. I slike tilfelle bør astmabehandlingen og compliance revurderes.

Kardiovaskulære og endokrine lidelser

Forsiktighet bør utvises ved bruk hos pasienter med tyreotoksikose, feokromocytom, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, idopatisk subvalvulær aortastenose, alvorlig hypertoni, aneurisme eller annen alvorlig hjertesykdom, som iskemisk hjertesykdom, takyarytmi eller alvorlig hjertesvikt.

QTc-forlengelse

Formoterol kan forårsake forlengelse av QTc-intervallet. Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med forlenget QTc-intervall og pasienter som behandles med legemidler som påvirker QTc-intervallet (se pkt. 4.5).

Diabetespasienter

På grunn av beta₂-agonistenes hyperglykemiske effekt anbefales initialt ekstra målinger av blodsukkeret hos pasienter med diabetes.

Hypokalemi

Behandling med beta₂-agonister kan føre til potensielt alvorlig hypokalemi. Det bør utvises spesiell forsiktighet ved akutte tilfeller av alvorlig astma, da risikoen for hypokalemi kan forsterkes grunnet hypoksi. Den hypokalemiske effekten kan forsterkes ved kombinasjonsbehandling med xantinderivater, steroider og diuretika. Under slike omstendigheter bør serumkonsentrasjonen av kalium overvåkes.

Bronkospasme

Som ved annen inhalasjonsbehandling bør risikoen for paradoksalt bronkospasme vurderes. Om dette skulle oppstå bør behandlingen avbrytes umiddelbart og erstattes av alternativ behandling (se avsnitt 4.8).

Laktoseintoleranse

Oxis Turbuhaler inhalasjonspulver 4,5 mikrogram/dose og 9 mikrogram/dose inneholder henholdsvis 895,5 eller 891 mikrogram laktose per avgitt dose. Denne mengden forårsaker normalt ingen problemer hos laktoseintolerante personer. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med: galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Pediatrik populasjon

Barn under 6 år bør ikke behandles med Oxis Turbuhaler, da man ikke har tilstrekkelig erfaring med bruk i denne gruppen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen spesifikke interaksjonsstudier er blitt utført for Oxis Turbuhaler.

Samtidig behandling med andre sympatomimetika, som beta₂-agonister eller efedrin, kan forsterke bivirkningene av Oxis Turbuhaler, og dosetitrering kan bli nødvendig.

Samtidig behandling med xantinderivater, kortikosteroider eller diuretika, som f.eks. tiazider og loop-diuretika, kan forsterke en sjelden hypokalemisk effekt av beta₂-agonister. Hypokalemi kan øke risiko for hjertearytmi hos pasienter som behandles med digitalisglukosider.

Det er en teoretisk risiko for at samtidig behandling med legemidler som forlenger QTc-intervallet, kan forårsake en farmakodynamisk interaksjon med formoterol og øke risikoen for ventrikulære arytmier.

Eksempler på slike legemidler er enkelte antihistaminer (f. eks terfenadin, astemizol, mizolastin), noen antiarytmika (f. eks. kinidin, disopyramid, prokainamid), erytromycin og trisykliske antidepressiva.

Det er økt risiko for arytmier hos pasienter som gis anestesi med halogenerte hydrokarboner.

Den bronkodilaterende virkningen av formoterol kan øke ved samtidig bruk av antikolinergiske medisiner.

Betablokkere kan svekke eller oppheve effekten av Oxis Turbuhaler. Oxis Turbuhaler skal derfor ikke gis samtidig med betablokkere (inkludert øyedråper) uten at det foreligger tungtveiende grunner for det.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data om bruk av Oxis Turbuhaler hos gravide kvinner. I dyrestudier har formoterol forårsaket manglende implantasjon og redusert tidlig postnatal overlevelse og fødselsvekt. Disse effektene ble observert ved betydelig høyere systemisk eksponering enn ved vanlig klinisk bruk av Oxis Turbuhaler. Behandling med Oxis Turbuhaler kan overveies i hele svangerskapet for å oppnå astmakontroll dersom den forventede effekten for moren oppveier en mulig risiko for fosteret. Risikoen for mennesker er ukjent.

Amming

Det er ukjent om formoterol går over i morsmelk. Hos rotter er det funnet små mengder formoterol i melk. Oxis Turbuhaler skal bare brukes under amming dersom den forventede fordelene for moren oppveier mulig risiko for barnet.

Fertilitet

En noe redusert fertilitet hos hannrotter ble observert i reproduksjonsstudier i dyr ved betydelig høyere systemisk eksponering av formoterol enn det som er sett i kliniske studier. Resultatene fra disse dyreforsøkene er sannsynligvis ikke relevante for mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Oxis Turbuhaler har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene ved beta₂-agonistbehandling, som tremor og hjerteklapp, er som regel milde og forsvinner etter få dagers behandling.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger forbundet med formoterol angis nedenfor, klassifisert etter organklasse og frekvens.

Bivirkningsfrekvenser rangeres som følger: Vanlige (>1/100, <1/10), Mindre vanlige (>1/1000, <1/100), Sjeldne (>1/10 000, <1/1000), Svært sjeldne (<1/10 000).

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Palpitasjoner, takykardi, hjertearytmier, f.eks. atrieflimmer, supraventrikulær takykardi, ekstrasystoler, angina pectoris
	Svært sjeldne	Forlengning av QTc-intervallet
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Uvelhet/kvalme
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner, f.eks. bronkospasmer, eksantem, urtikaria, kløe
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Hypokalemi, hyperglykemi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Muskelkramper
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine*, tremor, svimmelhet
	Mindre vanlige	Smaksforstyrrelser
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Søvnforstyrrelser
	Sjeldne	Uro, rastløshet
Karsykdommer	Mindre vanlige	Blodtrykksvariasjoner

* Hodepine oppsto hos 6,5% av pasientene på Oxis og 6,2% på placebo.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Som ved all inhalasjonsterapi kan paradoksal bronkospasme opptre i svært sjeldne tilfeller (se avsnitt 4.4).

Behandling med beta₂-agonister kan resultere i forhøyet insulinnivå, frie fettsyrer, glyserol og ketoner i blodet.

Hjelpestoffet laktose inneholder små mengder melkeprotein, som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: <http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema>.

4.9 Overdosering

Det er begrenset klinisk erfaring med behandling av overdoser.

Symptomer

Det er sannsynlig at overdosering vil gi bivirkninger som er typiske for beta₂-agonister: tremor, hodepine og palpitasjoner. Det er i sjeldne tilfeller rapportert om takykardi, hyperglykemi, hypokalemi, forlenget QTc-intervall, arytmier, uvelhet og oppkast. Det kan være aktuelt å gi støttebehandling og symptomatisk behandling.

Behandling

Bruk av kardioselektive betablokkere kan vurderes, men kun med ekstrem forsiktighet ettersom bruk av betablokkere kan framkalle bronkospasmer. Serumkalium bør overvåkes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektiv beta₂-agonist, formoterol, ATC-kode: R03AC13.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Formoterol er en selektiv adrenerg beta₂-reseptoragonist, som virker avslappende på glattmuskulaturen i bronkiene. Formoterol har derfor en bronkodilaterende virkning hos pasienter med reversibel luftveisobstruksjon. Den bronkodilaterende effekten inntreer raskt, 1-3 minutter etter inhalasjon, og har en varighet på i gjennomsnitt 12 timer etter administrering av en enkeltdose.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Inhalert formoterol absorberes raskt. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås ca 10 minutter etter inhalasjon.

I en farmakokinetisk studie var gjennomsnittlig lungedeponering av formoterol etter inhalasjon via Turbuhaler 43 % av avgitt dose. Den totale systemiske tilgjengeligheten var ca. 60 % av avgitt dose.

Distribusjon og biotransformasjon

Plasmaproteinbinding ca. 50 %.

Formoterol metaboliseres ved direkte glukuronisering og O-demetylering. Enzymet som forårsaker O-demetylering, er ikke identifisert.

Eliminasjon

Formoterolelet utskilles hovedsaklig i metabolisert form. Total plasmaclearance og distribusjonsvolum er ikke klarlagt.

Etter inhalasjon utskilles 8-13 % av gitt dose uforandret i urinen. Ca. 20 % av en intravenøsdose utskilles uforandret i urinen. Terminal halveringstid etter inhalasjon er ca. 17 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Systemisk eksponering av formoterol viser en lineær korrelasjon for administrert dose.

Spesielle pasientgrupper

Virkningen av nedsatt lever- eller nyrefunksjon på kinetikken til formoterol, samt kinetikken hos eldre, er ikke kjent. Ettersom formoterol stort sett elimineres gjennom levermetabolisme, kan en økt eksponering forventes hos pasienter med alvorlig levercirrhose.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier utført på rotte og hund har vist at formoterol i hovedsak påvirker det kardiovaskulære systemet i form av effekter som hyperemi, takykardi, arytmier og skader på myokardiet. Dette er kjente farmakologiske manifestasjoner etter administrasjon av høye doser med beta₂-agonister.

Det er ikke påvist gentoksiske effekter av formoterol i *in vitro*- og *in vivo*-tester. En svak økning av benigne uterine leiomyomer er observert hos mus og rotter. Disse anses som gnagerspesifikke klasseeffekter som opptrer etter lang eksponering av høyeste doser av beta₂-agonister.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat (inneholder melkeproteiner).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Oppbevares med beskyttelseshetten ordentlig påsatt.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Oxis Turbuhaler er en innåndingsdrevet flerdosepulverinhalator. Inhalatoren er fremstilt av plast (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). Hver inhalator inneholder 60 doser.

Hver pakning inneholder 60 doser (1 inhalator), 3 x 60 doser (3 inhalatorer), 10 x 60 doser (10 inhalatorer), 18 x 60 doser (18 inhalatorer) eller 20 x 60 doser (20 inhalatorer).
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AS
Postboks 6050 Etterstad
0601 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

4,5 mikrogram/dose: 96-1295
9 mikrogram/dose: 96-1296

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28.07.1997
Dato for siste fornyelse: 28.07.2007

10. OPPDATERINGSDATO

08.01.2020