

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Oxis Turbuhaler 4,5 mikrograma/odmerek prašek za inhaliranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 6 mikrogramska inhalacija (odmerjen odmerek) vsebuje 4,5 mikrograma formoterolijevega fumarata dihidrata v oddanem odmerku (tisti, ki pride iz ustnika).

Pomožna snov z znanim učinkom: En oddani odmerek vsebuje 895,5 mikrogramov laktoze monohidrata. Glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje  
bel prašek

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Oxis Turbuhaler je indicirano pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let in več, kot dodatno zdravljenje k vzdrževalnemu zdravljenju z inhalacijskimi glukokortikoidi, za blažitev bronhoobstruktivnih simptomov in preprečevanje z naporom povzročenih simptomov pri astmatikih v primeru, da jim ustrezno zdravljenje s kortikosteroidi ne zadostuje.

Zdravilo Oxis Turbuhaler je pri odraslih indicirano tudi za blažitev bronhoobstruktivnih simptomov pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Kadar posamezen bolnik več kot dva dni na teden uporablja večje odmerke kot običajno, pomeni to poslabšanje nadzora bolezni in vzdrževalno zdravljenje je potrebno ponovno ovrednotiti.

##### *Astma:*

Pri astmi se zdravilo Oxis Turbuhaler lahko uporablja enkrat ali dvakrat na dan (»redno odmerjanje«) in kot »olajševalec« za lajšanje akutnih bronhoobstruktivnih simptomov.

##### *Odrasli, starejši od 18 let*

*Uporaba kot olajševalec:* 1 ali 2 vdih za lajšanje akutnih bronhoobstruktivnih simptomov.

*Redno odmerjanje:* 1 ali 2 vdih enkrat ali dvakrat na dan. Nekateri bolniki lahko potrebujejo po 4 vdih enkrat ali dvakrat na dan.

*Preprečevanje bronhokonstrikcije, ki jo povzroči telesni napor:* 2 vdih pred naporom.

Dnevni odmerek rednega zdravljenja ne sme preseči 8 vdihov, vendar je občasno lahko dovoljenih do največ 12 vdihov v 24 urah. Pri tem se ne sme naenkrat vzeti več kot 6 vdihov.

*Otroci in mladostniki, stari 6 let in več*

*Uporaba kot olajševalec: 1 do 2 vdihov za lajšanje akutnih bronhoobstruktivnih simptomov.*

*Redno odmerjanje: 2 vdihov enkrat ali dvakrat na dan.*

*Preprečevanje bronhokonstrikcije, ki jo povzroči telesni napor: 1 ali 2 vdihov pred naporom.*

Redni dnevni odmerek ne sme preseči 4 vdihov, vendar je občasno dovoljena uporaba do največ 8 vdihov v 24 urah. Pri tem ni dovoljeno naenkrat vzeti več kot 2 vdihov.

**KOPB:**

*Odrasli, starejši od 18 let*

*Redno odmerjanje: 2 vdihov enkrat ali dvakrat na dan.*

Dnevni odmerek pri redni uporabi ne sme preseči 4 vdihov. Po potrebi lahko bolnik za ublažitev simptomov pri rednem vzdrževalnem zdravljenju poleg predpisanih odmerkov jemlje dodatne vdihove, in sicer do največjega skupnega dnevnega odmerka 8 vdihov (vzdrževalni odmerek in dodatni vdihovi po potrebi). Pri tem se ne sme naenkrat vzeti več kot 4 vdihov.

*Posebne skupine bolnikov*

*Starejši*

Ni posebnih zahtev pri odmerjanju zdravila pri starejših bolnikih.

*Bolniki z okvaro jeter ali ledvic*

Na voljo ni podatkov o uporabi zdravila Oxis Turbuhaler pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic (glejte poglavje 5.2).

*Pediatrična populacija*

Zdravilo Oxis Turbuhaler ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let, zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti.

Način uporabe

*Navodila za pravilno uporabo zdravila Oxis Turbuhaler*

Delovanje zdravila Oxis Turbuhaler je pogojeno z vdihom. To pomeni, da ob vdihu zdravila skozi ustnik, učinkovina potuje s tokom vdihanega zraka v dihalne poti.

*Opozorilo:* Pomembno je, da bolniku naročite, naj ob vsaki uporabi inhalatorja močno in globoko vdihne skozi ustnik, da bo v pljuča zagotovo prišel optimalni odmerek zdravila.

Bolnika je treba opozoriti, da ne sme žvečiti ustnika ali vanj ugrizniti, in da nikoli ne sme uporabiti inhalatorja, če je bil poškodovan ali razstavljen.

Zaradi majhne količine zdravila pri posameznem vdihu, bolnik pri uporabi inhalatorja Oxis Turbuhaler morda sploh ne bo okusil ali začutil zdravila.

Vsakemu inhalatorju so priložena natančna navodila za uporabo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Splošno

Zdravilo Oxis Turbuhaler se ne sme uporabljati (in ni zadosten) v začetnem zdravljenju astme.

Bolniki z astmo, ki potrebujejo zdravljenje z dolgodelujočimi agonisti receptorjev  $\beta_2$ , morajo prejemati tudi optimalno vzdrževalno protivnetno zdravljenje z glukokortikoidi. Bolnikom svetujte, naj po uvedbi zdravila Oxis Turbuhaler še naprej jemljejo protivnetno zdravilo, tudi ko simptomi

astme oslabijo. Če pa simptomi še naprej vztrajajo ali če je treba zdravljenje z  $\beta_2$  agonisti okrepiti, to kaže na poslabšanje osnovne bolezni in na potrebo po ponovni oceni vzdrževalnega zdravljenja.

Čeprav se Oxis Turbuhaler lahko uvede kot dodatno zdravljenje, kadar inhalacijski glukokortikoidi ne zadostujejo za nadzor simptomov astme, se bolnikom ne sme uvesti zdravila Oxis Turbuhaler v primeru hudega akutnega napada astme in v primeru značilnega poslabšanja ali akutnega poslabšanja astme.

Med zdravljenjem z zdravilom Oxis Turbuhaler se lahko pojavijo resni neželeni učinki povezani z astmo in ponovno poslabšanje bolezni. Če po uvedbi zdravila Oxis Turbuhaler simptomi astme ostanejo nenadzorovani ali se poslabšajo, naj bolniki nadaljujejo z zdravljenjem in poiščejo zdravniško pomoč. Ko dosežemo nadzor simptomov astme, je potrebno razmisliti o postopnem zmanjšanju odmerkov zdravila Oxis Turbuhaler. V času zmanjševanja odmerkov so pomembni redni pregledi bolnikov. Uporabljati je treba najmanjši še učinkoviti odmerek zdravila Oxis Turbuhaler.

Največjega dnevnega odmerka ni dovoljeno preseči. Dolgotrajna varnost rednega zdravljenja pri odmerkih, večjih od 36 mikrogramov na dan pri odraslih bolnikih z astmo, 18 mikrogramov na dan pri otrocih z astmo in 18 mikrogramov na dan pri bolnikih s KOPB, ni bila ugotovljena.

Pogosta uporaba zdravil (npr. profilaktično zdravljenje s kortikosteroidi in dolgodelujočimi agonisti receptorjev  $\beta_2$ ) za preprečevanje bronhokonstrikcije, ki jo povzroči telesni napor (EIB – »*exercise induced bronchoconstriction*«), večkrat tedensko vsak teden, kljub ustreznemu vzdrževalnemu zdravljenju, je lahko znak manj primernega nadzora astme in zahteva ponovno oceno zdravljenja astme ter ovrednotenje uporabe zdravila v skladu z navodili.

#### Srčno-žilne in endokrine bolezni

Pri zdravljenju bolnikov s tirotoksikozo, feokromocitomom, hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo, idiopatsko subvalvularno aortno stenozo, hudo hipertenzijo, anevrizmo ali drugimi hudimi kardiovaskularnimi boleznimi, kakor so npr. ishemična srčna bolezen, tahiaritmije ali hudo srčno popuščanje, je potrebna previdnost.

#### Podaljšanje intervala QTc

Formoterol lahko povzroči podaljšanje intervala QTc. Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov s podaljšanim intervalom QTc in pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili, ki vplivajo na interval QTc (glejte poglavje 4.5).

#### Bolniki s sladkorno boleznijo

Zaradi hiperglikemičnega učinka  $\beta_2$  agonistov priporočamo, pri bolnikih s sladkorno boleznijo, dodatno spremljanje ravni glukoze v krvi na začetku zdravljenja.

#### Hipokaliemija

Pri uporabi  $\beta_2$  agonistov lahko nastopi potencialno resna hipokaliemija. Posebno previdnost priporočamo pri akutnem poslabšanju hude astme, saj lahko hipoksija dodatno poveča ogroženost bolnika. Hipokaliemično delovanje je lahko okrepljeno s sočasnim zdravljenjem s ksantinskimi derivati, steroidi in diuretiki, zato je potrebno med zdravljenjem redno spremljanje serumske koncentracije kalija.

#### Bronhospazem

Kakor velja tudi za druge vrste inhalacijskega zdravljenja, je treba upoštevati možnost pojava paradoksnega bronhospazma. V takem primeru je treba zdravljenje z zdravilom Oxis Turbuhaler nemudoma prekiniti in začeti z drugim ustreznim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8).

#### Laktozna intoleranca

Zdravilo Oxis Turbuhaler vsebuje 895,5 mikrogramov laktoze monohidrata na oddani odmerki. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### Pediatrična populacija

Otrokom, starim do 6 let, ne smete predpisovati zdravila Oxis Turbuhaler, saj ni zadostnih izkušenj z zdravljenjem te starostne skupine.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Za zdravilo Oxis Turbuhaler niso opravili specifičnih raziskav medsebojnega delovanja z drugimi zdravili.

Sočasno zdravljenje z drugimi simpatikomimetiki kot npr. drugi  $\beta_2$  agonisti ali efedrin lahko okrepi neželene učinke zdravila Oxis Turbuhaler in zahteva titracijo odmerka.

Redek hipokalemični neželeni učinek  $\beta_2$  agonistov je lahko okrepljen pri sočasnem zdravljenju s ksantinskimi derivati, steroidi ali diuretiki (kot so npr. tiazidi in diuretiki Henlejeve zanke). Pri bolnikih, ki jemljejo glikozide digitalisa, lahko hipokaliemija poveča nagnjenost bolnika k aritmiji.

Obstaja teoretično tveganje za porast farmakodinamičnih medsebojnih delovanj s formoterolom in zvečana nevarnost za pojav ventrikularnih aritmij ob sočasnem zdravljenju z drugimi zdravili, za katere je znano, da podaljšajo interval QTc. Primeri takšnih zdravil so določene vrste antihistaminikov (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin), antiaritmiki (npr. kinidin, dizopiramid, prokainamid), eritromicin in triciklični antidepresivi.

Nevarnost pojava aritmij je večja pri tistih bolnikih, ki sočasno dobijo anestetik iz skupine halogeniranih ogljikovodikov.

Zdravila iz skupine antiholinergikov lahko okrepijo bronhodilatatorne učinke formoterola.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev  $\beta$  lahko oslabijo ali zavrejo učinke zdravila Oxis Turbuhaler, zato tega zdravila ne smete predpisovati sočasno z antagonisti adrenergičnih receptorjev  $\beta$  (vključno s kapljicami za oko), če nimate tehtnih razlogov za to.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi formoterola pri nosečnicah. V študijah na živalih je formoterol povzročil izgube implantiranih zarodkov, pa tudi zmanjšano zgodnje postnatalno preživetje in manjšo kotitveno težo. Ti učinki so se pojavili pri stopnjah sistemske izpostavljenosti, ki so bile znatno višje od izpostavljenosti pri klinični uporabi zdravila Oxis Turbuhaler. Zdravljenje z zdravilom Oxis Turbuhaler je možno v celotnem času nosečnosti, če je potrebno za nadzor astme in je pričakovana korist za mater večja kot kakršno koli možno tveganje za plod. Možno tveganje za ljudi ni znano.

##### Dojenje

Ni znano, ali formoterol prehaja v materino mleko pri človeku. Pri podganah so ugotovili majhne količine formoterola v mleku samic. Uporaba zdravila Oxis Turbuhaler pri ženskah, ki dojijo, je dovoljena le takrat, ko je pričakovana korist za mater večja kot kakršno koli možno tveganje za otroka.

##### Plodnost

Študije razmnoževanja pri živalih s formoterolom so pokazale nekoliko zmanjšano plodnost pri podganjih samcih pri precej višjih sistemskih izpostavljenostih, kot so jih dosegli pri klinični uporabi. A kot kaže, ti eksperimentalni izsledki pri živalih niso pomembni za človeka.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Oxis Turbuhaler nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Najbolj pogosto omenjeni neželeni učinki pri zdravljenju z  $\beta_2$  agonisti, kot na primer tremor in palpitacije, so običajno blagi in izginejo po nekajdnevnem zdravljenju.

##### Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki povezani s formoterolom so razvrščeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivostne reakcije, npr. bronhospazem, eksantem, urtikarija, pruritus
Presnovne in prehranske motnje	občasni	hipokaliemija
	občasni	hiperglikemija
Psihiatrične motnje	občasni	motnje spanja
	redki	agitacija, nemir
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol*, tremor, omotica
	občasni	motnje okusa
Srčne bolezni	občasni	palpitacije
	občasni	tahikardija
	občasni	srčne aritmije, npr. atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole
	občasni	angina pectoris
	zelo redki	podaljšanje intervala QTc
Žilne bolezni	občasni	nihanje krvnega tlaka
Bolezni prebavil	pogosti	navzea
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mišični krči

\* Glavobol se je pojavil pri 6,5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Oxis Turbuhaler, in pri 6,2 % tistih, ki so prejeli placebo.

##### Opis izbranih neželenih učinkov

Kakor velja tudi za vse vrste inhalacijskega zdravljenja, se lahko v zelo redkih primerih pojavi paradoksn bronhospazem (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje z agonisti receptorjev  $\beta_2$  lahko povzroči zvišanje krvnih koncentracij insulina, prostih maščobnih kislin, glicerola in ketonskih teles.

Pomožna snov laktoza monohidrat vsebuje majhne količine mlečnih proteinov, ki lahko povzročijo alergijske reakcije.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Klinične izkušnje z zdravljenjem prevelikega odmerjanja so omejene.

#### Simptomi

Pričakujemo lahko, da bo preveliko odmerjanje povzročilo učinke, ki so tudi sicer značilni za  $\beta_2$  agoniste, tj. tremor, glavobol, palpitacije. V posameznih primerih se lahko pojavijo tudi tahikardija, hiperglikemija, hipokaliemija, podaljšani interval QTc, aritmija, navzea in bruhanje. Indicirano je podporno in simptomatsko zdravljenje.

#### Urejanje

Uporabite lahko kardioselektivne antagoniste adrenergičnih receptorjev  $\beta$ , a le z izredno previdnostjo, saj ti lahko sprožijo bronhospazem. Spremljati je treba raven kalija v serumu.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: bronhoselektivni agonisti adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ , formoterol  
ATC oznaka: R03AC13

#### Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Formoterol je selektiven agonist  $\beta_2$  adrenergičnih receptorjev, ki povzroči relaksacijo gladkega mišičja v bronhijih, ima torej bronhodilatatorni učinek pri bolnikih z reverzibilno obstrukcijo dihalnih poti. Ta bronhodilatatorni učinek nastopi hitro, in sicer v 1 do 3 minutah po inhalaciji, srednja vrednost trajanja tega učinka pa je 12 ur po enem odmerku.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Inhalirani formoterol se absorbira hitro. Največjo plazemsko koncentracijo doseže približno 10 minut po inhalaciji.

V farmakokinetični študiji je bilo povprečno odlaganje formoterola v pljučih po inhalaciji z inhalatorjem Turbuhaler 43 % oddanega odmerka. Celotna sistemska uporabnost je bila približno 60 % oddanega odmerka.

#### Porazdelitev in biotransformacija

Vezava formoterola na plazemske beljakovine je približno 50 %.

Formoterol se presnovi z direktno glukoronidacijo in z O-demetilacijo. Encima, odgovornega za O-demetilacijo, še niso ugotovili.

#### Izločanje

Poglavitni del posameznega odmerka formoterola se izloči s presnovo. Celotnega plazemskega očistka in volumna porazdelitve formoterola še niso ugotovili.

Po inhalaciji se 8 do 13 % oddanega odmerka formoterola izloči s sečem v nespremenjeni obliki, po intravenski uporabi pa približno 20 % odmerka. Ocenjena končna razpolovna doba formoterola po inhalaciji je 17 ur.

#### Linearnost/nelinearnost

Sistemska izpostavljenost formoterolu korelira linearno glede na odmerek.

#### *Posebne skupine bolnikov*

Vpliv zmanjšane delovanja ledvic ali jeter na farmakokinetiko formoterola in farmakokinetiko pri starejših osebah ni znan. Ker se formoterol izloča predvsem s presnovo v jetrih, lahko pri bolnikih s hudo jetrno cirozo pričakujemo povečano izpostavljenost učinkovini.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Učinki formoterola, ki so jih opazili v študijah toksičnosti zdravila pri podganah in psih, so bili predvsem učinki na srce in obtočila. Šlo je predvsem za hiperemijo, tahikardijo, aritmije in lezije miokarda, t.j. znane farmakološke učinke velikih odmerkov  $\beta_2$  agonistov.

V raziskavah *in vitro* ali *in vivo* niso opazili genotoksičnih učinkov formoterola. Pri podganah in miših so opazili manjše povečanje incidence benignih miomov maternice. Menijo, da gre za učinek tega razreda zdravil, ki ga opazajo pri glodalcih po daljši izpostavljenosti velikim odmerkom  $\beta_2$  agonistov.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

laktoza monohidrat (ki vsebuje mlečne proteine)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Posebna navodila za shranjevanje niso potrebna. Inhalator shranjujte s tesno privitim pokrovčkom.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo Oxis Turbuhaler je inhalator za suh prašek, napolnjen z več odmerki zdravila, ki se aktivira pri vdihu.

Inhalator je izdelan iz plastičnih delov.

En inhalator vsebuje po 60 odmerkov.

Ena škatla vsebuje 60 odmerkov (en inhalator).

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/02/01200/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 15. 5. 2002

Datum zadnjega podaljšanja: 20. 7. 2012

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

17.1.2019