

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oxis[®] 12 Turbuhaler[®], inhalatiepoeder 12 microgram/dosis.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere geïnhaleerde dosis (dit is de dosis die het mondstuk verlaat) bevat

- 9 microgram formoterolfumaraatdihydraat, overeenkomend met een vrijgegeven dosering van 12 microgram formoterolfumaraatdihydraat;
- 450 microgram lactosemonohydraat, overeenkomend met een vrijgegeven dosering van 600 microgram lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder.

Wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Oxis Turbuhaler is geïndiceerd als additionele therapie bij een onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden, voor de verlichting van broncho-obstructieve symptomen bij patiënten met astma en ter voorkoming van door inspanning geïnduceerde bronchoconstrictie, indien een goed ingestelde behandeling met corticosteroiden onvoldoende effect heeft. Oxis Turbuhaler is eveneens geïndiceerd voor de verlichting van broncho-obstructieve symptomen bij patiënten met COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wanneer op meer dan 2 dagen per week meer wordt gebruikt dan de dosis die de individuele patiënt gewoonlijk nodig heeft, is er een aanwijzing voor suboptimale

controle van de ziekte, en dient de onderhoudsbehandeling opnieuw te worden geëvalueerd.

Oxis Turbuhaler wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Astma:

Bij astma kan Oxis Turbuhaler één- of tweemaal daags (gebruikelijke dosering) worden gebruikt en als 'zonodig' medicatie om acute broncho-obstructieve symptomen te verlichten.

Volwassen ouder dan 18 jaar:

'Zonodig' medicatie:

Voor de verlichting van acute broncho-obstructieve symptomen 1 inhalatie.

Gebruikelijke dosering:

Eén- of tweemaal daags 1 inhalatie. Sommige patiënten kunnen één- of tweemaal daags 2 inhalaties nodig hebben.

Ter voorkoming van door inspanning geïnduceerde bronchoconstrictie:

Vóór een inspanningactiviteit 1 inhalatie.

De gebruikelijke dosering dient niet meer dan 4 inhalaties per dag te zijn. Echter, af en toe is tot een maximale dosering van 6 inhalaties binnen 24 uur toegestaan. Per keer dient niet meer dan 3 inhalaties te worden genomen.

Kinderen en jong volwassen vanaf 6 jaar en ouder:

'Zonodig' medicatie:

Voor de verlichting van acute broncho-obstructieve symptomen 1 inhalatie.

Gebruikelijke dosering:

Eén- of tweemaal daags 1 inhalatie.

Ter voorkoming van door inspanning geïnduceerde bronchoconstrictie:

Vóór een inspanningactiviteit 1 inhalatie.

De gebruikelijke dosering dient niet meer dan 2 inhalaties per dag te zijn. Echter, af en toe is tot een maximale dosering van 4 inhalaties binnen 24 uur toegestaan. Per keer dient niet meer dan 1 inhalatie te worden genomen.

COPD

Gebruikelijke dosering:

Eén of tweemaal daags 1 inhalatie.

De dagelijkse dosering dient niet meer dan 2 inhalaties te zijn.

Zonodig mogen extra inhalaties worden genomen om klachten te verlichten. Deze inhalaties komen bovenop de voorgeschreven gebruikelijke behandeling. In totaal (gebruikelijk en 'zonodig') dienen niet meer dan 4 inhalaties per dag te worden gebruikt. Per keer dient niet meer dan 2 inhalaties te worden gebruikt.

Patiënten die speciale aandacht verdienen

Er zijn geen doseringsaanwijzingen specifiek voor ouderen.

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van Oxis Turbuhaler bij patiënten met een lever- en/of nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

N.B.! Er is ook een lagere sterkte beschikbaar.

Oxis Turbuhaler wordt door inademing geactiveerd. Dit betekent wanneer de patiënt door het mondstuk inademt, het werkzame bestanddeel de ingeademde lucht naar de luchtwegen zal volgen.

N.B.! Het is belangrijk de patiënt te instrueren krachtig en diep in te ademen door het mondstuk om er zeker van te zijn dat een optimale dosering de longen bereikt.

Het is belangrijk de patiënt te instrueren nooit op het mondstuk te kauwen of te bijten en nooit de inhalator te gebruiken als deze is beschadigd of als het mondstuk loszit.

Bij gebruik van Oxis Turbuhaler proeft en voelt de patiënt vrijwel niets vanwege de kleine

hoeveelheid vrijgegeven geneesmiddel.

Een uitgebreide gebruiksaanwijzing is opgenomen in de patiënteninformatie die bij iedere Turbuhaler is bijgesloten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor formoterol of voor lactose (bevat een kleine hoeveelheid melkeiwitten).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oxis Turbuhaler dient niet gebruikt te worden (en is niet voldoende) als initiële behandeling van astma.

Astmapatiënten die een behandeling met een langwerkende bèta₂-agonist nodig hebben, dienen tevens een optimaal ontstekingsremmende onderhoudsbehandeling met corticosteroiden te krijgen.

Aan patiënten moet worden aangeraden de behandeling met het corticosteroid voort te zetten na aanvang van de behandeling met Oxis Turbuhaler, ook wanneer de klachten afnemen. Als de klachten aanhouden, of wanneer het aantal inhalaties met een bèta₂-agonist dat nodig is om de klachten onder controle te houden toeneemt, dan is er in de regel sprake van een verslechtering van de aandoening en dient de totale onderhoudsbehandeling van de patiënt opnieuw te worden geëvalueerd.

Oxis Turbuhaler is geïndiceerd als additionele therapie wanneer onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden de astma symptomen onvoldoende onder controle houden. Patiënten dienen echter niet te starten met het gebruik van Oxis Tubuhaler tijdens een ernstige astma exacerbatie of wanneer zij een significante verslechtering of acute achteruitgang van astma hebben.

Tijdens de behandeling met monotherapie met Oxis Turbuhaler kunnen mogelijk ernstige, astma gerelateerde bijwerkingen en exacerbaties optreden. Patiënten worden geadviseerd om de behandeling te vervolgen, maar tevens medisch advies in te winnen wanneer de astma symptomen niet onder controle komen of verslechteren na het starten met Oxis Turbuhaler. Wanneer de astma symptomen onder controle zijn, kan

overwogen worden om de dosis van Oxis Turbuhaler geleidelijk te verlagen. Het is belangrijk om patiënten bij wie de dosis verlaagd is, regelmatig te controleren. De laagste effectieve dosis van Oxis Turbuhaler dient te worden gebruikt.

De maximale dagelijkse dosering dient niet te worden overschreden. De lange termijn veiligheid van de gebruikelijke behandeling is niet vastgesteld voor doseringen hoger dan 36 microgram per dag bij volwassenen met astma, 18 microgram per dag bij kinderen met astma en 18 microgram bij patiënten met COPD.

. Indien een patiënt meerdere keren per week een profylactische behandeling ter voorkoming van door inspanning geïnduceerde bronchoconstrictie nodig heeft, ondanks een adequate onderhoudsbehandeling (bijvoorbeeld corticosteroiden en lang werkende bèta₂-agonist), kan dit een aanwijzing zijn dat de astma dat niet onder controle is. Het rechtvaardigt een heroverweging van de astmabehandeling en een evaluatie van de therapietrouw.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met onbehandelde thyreotoxicose en bij patiënten met feochromocytoom, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, idiopathische subvalvulaire aortastenose, ernstige hypertensie, aneurysmata of andere ernstige cardiovasculaire aandoeningen, zoals ischemische hartziekten, tachyarritmieën of ernstige decompensatio cordis.

Formotorol kan een verlenging van het QT_c-interval induceren. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten bij wie het QT_c-interval verlengd is en bij patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen die het QT_c-interval beïnvloeden (zie rubriek 4.5 'Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie').

In verband met de hyperglykemische effecten van bèta₂-agonisten worden extra controles van de bloedsuikers aanbevolen bij patiënten met diabetes mellitus.

Behandeling met bèta₂-agonisten kan aanleiding geven tot potentieel ernstige hypokaliëmie. Voorzichtigheid is met name geboden bij ernstig acuut astma, aangezien het risico nog verhoogd kan worden door hypoxie. Het hypokaliëmische effect kan

worden versterkt door gelijktijdige behandeling met xanthine-derivaten, steroïden of diuretica. Het wordt aangeraden om in voorkomende gevallen het serumkaliumgehalte te controleren.

Evenals bij andere behandelingen met middelen voor inhalatie, dient met de mogelijkheid van het optreden van paradoxale bronchospasmen rekening te worden gehouden.

Oxis 12 Turbuhaler bevat 450 microgram lactose per geïnhaleerde dosis (overeenkomend met 600 microgram per dosis die worden vrijgegeven uit Turbuhaler). Deze hoeveelheid veroorzaakt in de regel geen problemen bij patiënten met lactose-intolerantie. Patiënten met een zeldzame erfelijke galactose intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit medicijn niet te gebruiken.

Kinderen onder de leeftijd van 6 jaar dienen niet met Oxis Turbuhaler te worden behandeld, aangezien de ervaring in deze leeftijdsgroep niet voldoende is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen specifieke interactiestudies verricht met Oxis Turbuhaler.

Gelijktijdige behandeling met andere sympathicomimetica zoals andere bèta₂-agonisten of efedrine kan de ongewenste effecten van Oxis Turbuhaler versterken en een titratie van de dosering kan nodig zijn.

Gelijktijdige behandeling met xanthine-derivaten, steroïden of diuretica zoals thiaziden en lisdiuretica kan de zeldzame hypokaliëmische bijwerking van bèta₂-agonisten versterken. Hypokaliëmie vergroot de kans op aritmieën bij patiënten die tevens worden behandeld met digitalisglycosiden.

Er is een theoretisch risico dat gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT_c-interval verlengen aanleiding kan zijn tot een

farmacodynamische interactie met formoterol en dat het mogelijke risico op ventriculaire ritmestoornissen kan toenemen. Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn enkele antihistaminen (bijvoorbeeld terfenadine, astemizol, mizolastine), enkele anti-arrhythmica (bijvoorbeeld kinidine, disopyramide, procainamide), erytromycine en tricyclische antidepressiva.

Er is een verhoogd risico op aritmieën bij patiënten die gelijktijdig anesthesie ondergaan met gehalogeneerde koolwaterstoffen.

Bèta-blokkers kunnen het effect van bèta₂-agonisten geheel of gedeeltelijk te niet doen. Oxis Turbuhaler dient daarom niet gelijktijdig te worden gegeven met bèta-blokkers (inclusief bèta-blokker-bevattende oogdruppels), tenzij daar dringende redenen toe zijn.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over het gebruik van formoterol bij zwangere vrouwen. In dierexperimentele studies was formoterol de oorzaak van vroegtijdig verlies van de vrucht, van verminderde overlevingskansen in de vroege postnatale periode en van verlaagd geboortegewicht. Deze effecten kwamen bij systemische formoterol exposities voor die aanzienlijk hoger waren dan die tijdens het klinisch gebruik van Oxis Turbuhaler worden bereikt. Wanneer het nodig is om astmacontrole te krijgen, en als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan de mogelijke risico's voor de foetus, kan een behandeling met Oxis Turbuhaler in elk stadium van de zwangerschap worden overwogen. . Het mogelijk risico voor mensen is onbekend.

Het is niet bekend of formoterol overgaat in moedermelk. Formoterol is in kleine hoeveelheden aangetoond in de melk van zogende ratten. Toediening van Oxis Turbuhaler aan vrouwen die borstvoeding geven dient alleen te worden overwogen wanneer het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan de mogelijke risico's voor het kind.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Oxis Turbuhaler heeft geen invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest gebruikelijke gerapporteerde bijwerkingen, als gevolg van een therapie met een bèta₂ –agonist zoals tremor en palpities, lijken mild van aard te zijn en enkele dagen na starten van de therapie te verdwijnen.

Bijwerkingen die geassocieerd zijn met formoterol worden hieronder per systeem / orgaanklasse en frequentie weergegeven. De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend.

Onderzoeken	zeer zelden	verlenging van het QTc-interval
Hartaandoeningen	vaak	hartkloppingen
	soms	tachycardie
	zelden	hartritmestoornissen (bijv. atriumfibrileren, supraventriculaire tachycardie en extrasystole)
	zeer zelden	agina pectoris
Zenuwstelselaandoeningen	vaak	hoofdpijn, tremor
	zeer zelden	smaakstoornissen, duizeligheid
Maagdarmstelselaandoeningen	zelden	misselijkheid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	soms	spierkrampen

Oxis 12 Turbuhaler

Voedings- en stofwisselingsstoornissen en	zelden zeer zelden	hypokaliëmie/hyperkaliëmie hyperglykemie
Bloedvataandoeningen	zeer zelden	bloeddrukschommelingen
<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>	zelden	overgevoeligheidsreacties bijv. bronchospasmen, exantheem, urticaria, pruritus
Psychische stoornissen	soms	opwinding, rusteloosheid, slaapstoornissen

Zoals ook voor andere vormen van inhalatietherapie geldt, kunnen in zeer zeldzame gevallen paradoxale bronchospasmen optreden.

Behandeling met bèta₂-agonisten kan aanleiding geven tot verhoogde bloedspiegels van insuline, vrije vetzuren, glycerol en ketonlichamen.

De hulpstof lactose bevat kleine hoeveelheden melkeiwitten, deze kunnen een allergische reactie veroorzaken.

4.9 Overdosering

Er is beperkte klinische ervaring met betrekking tot de behandeling van overdosering. Het valt te verwachten dat een overdosering aanleiding geeft tot het optreden van verschijnselen die typisch zijn voor bèta₂-agonisten: tremor, hoofdpijn, palpitaties. Symptomen uit incidentele meldingen zijn tachycardie, hyperglykemie, hypokaliëmie, verlenging van het QT_c-interval, aritmie, misselijkheid en braken. Ondersteunende en symptomatische behandeling is aangewezen.

Gebruik van cardioselectieve bèta-blokkers kan worden overwogen. Uiterste voorzichtigheid is echter geboden, aangezien het gebruik van bèta-blokkers bronchospasmen kan uitlokken. De serumkaliumconcentratie dient te worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve bèta₂-agonisten, formoterol

ATC-code: R03AC13

Formoterol is een selectieve bèta₂-adrenoceptoragonist en bewerkstelligt ontspanning van het gladde spierweefsel van de luchtwegen. Formoterol heeft op deze wijze een bronchusverwijdend effect bij patiënten met reversibele luchtwegobstructie.

Het bronchusverwijdende effect treedt snel op, binnen 1-3 minuten na inhalatie en houdt gemiddeld 12 uur aan na een enkele dosis.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Geïnhaleerd formoterol wordt snel geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentratie wordt ca 10 minuten na inhalatie bereikt.

In klinische onderzoek varieerde de gemiddelde longdepositie van formoterol na inhalatie via Turbuhaler van 28-49% van de geïnhaleerde dosis (overeenkomend met 21-37% van de dosis die uit Turbuhaler wordt vrijgegeven). De totale systemische beschikbaarheid bij de hoogste longdepositie bedroeg ca 61% van de geïnhaleerde dosis (overeenkomend met 46% van de dosis die uit Turbuhaler wordt vrijgegeven).

Distributie en metabolisme

De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 50%.

Formoterol wordt gemetaboliseerd via directe glucuronidering en O-demethylering. Het enzym dat verantwoordelijk is voor de O-demethylering is niet geïdentificeerd. De totale plasmaklaring en het verdelingsvolume zijn niet bepaald.

Eliminatie

Het overgrote deel van de formoteroldosis wordt geëlimineerd door metabole omzetting. Na inhalatie wordt 8-13% van de geïnhaleerde dosis (overeenkomend met 6-10% van de dosering die uit Turbuhaler wordt vrijgegeven) onveranderd met de urine uitgescheiden. Ongeveer 20% van een intraveneus toegediende dosis wordt onveranderd met de urine uitgescheiden. De terminale halfwaardetijd na inhalatie wordt geschat op 17 uur.

Bijzondere patiëntengroepen

Het effect van een vertraagde lever- of nierfunctie op de farmacokinetiek van formoterol en de farmacokinetiek bij ouderen is onbekend. Aangezien formoterol voornamelijk via het levermetabolisme wordt afgebroken kan een grotere blootstelling verwacht worden bij patiënten met een ernstige levercirrose.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

De waargenomen effecten van formoterol in toxiciteitsstudies bij ratten en honden hadden voornamelijk betrekking op het hart- en vaatstelsel, te weten: hyperemie, tachycardie, aritmieën en myocardlesies. Dit zijn bekende farmacologische effecten die worden waargenomen na toediening van hoge doseringen bèta₂-agonisten.

Bij hoge systemische blootstelling aan formoterol werd een wat verminderde vruchtbaarheid bij manlijke ratten waargenomen.

Bij evaluatie middels in-vitro en in-vivo testen werden geen genotoxische effecten van formoterol aangetoond. Bij ratten en muizen werd een geringe toename van de incidentie van goedaardige leiomyomen van de uterus waargenomen. Dit effect wordt beschouwd als een klasse-effect dat bij knaagdieren wordt waargenomen na langdurige blootstelling aan hoge doseringen bèta₂-agonisten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat (bevat melkeiwitten).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Oxis Turbuhaler bewaren beneden 30°C.

Bewaren met de witte beschermkap stevig vastgedraaid.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Oxis Turbuhaler is een multi-dose, door inhalatie geactiveerde droog poederinhalator. De inhalator is vervaardigd uit kunststof (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT) onderdelen.

Iedere inhalator bevat 60 doses.

Elke verpakking bevat 60 doses (1 inhalator), 3x60 doses (3 inhalatoren), 10x60 doses (10 inhalatoren), 18x60 doses (18 inhalatoren) of 20x60 doses (20 inhalatoren).

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht worden.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca BV

Postbus 599

2700 AN ZOETERMEER

(079) 363 22 22.

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Oxis Turbuhaler is ingeschreven in het register onder RVG 21027 (Oxis[®] 12 Turbuhaler[®]).

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

17 maart 1997 / 10 maart 2002 / 10 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 17 mei 2006

Laatste gedeeltelijke herziening: 7 september 2006 betreft de rubrieken 4.4 en 5.1