SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Oxis 12 Turbuhaler, inhalatiepoeder 12 microgram/dosis
formoterolfumaraatdihydraat

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 (µg) formoterolfumaraatdihydraat, overeenkomend met een vrijgegeven dosering van 12 microgram formoterolfumaraatdihydraat;

Hulpstof met bekend effect:
891 microgram (µg) lactosemonohydraat per geïnhaleerde dosis. Zie rubriek 4.4.

Voor de 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 bij volwassenen, jongvolwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder als additionele therapie bij een onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroïden, 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 corticosteroïden onvoldoende effect heeft.

Oxis Turbuhaler is eveneens geïndiceerd bij volwassenen voor de verlichting van broncho-obstructieve symptomen bij patiënten met COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
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.

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 symptomen1 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
Volwassenen ouder dan 18 jaar:
Gebruikelijke dosering:
Eén of tweemaal daags 1 inhalatie.
De gebruikelijke dosering dient niet meer dan 2 inhalaties per dag 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 genomen.

Speciale populaties
Ouderen
Er zijn geen speciale doseringseisen voor ouderen.

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

Pediatrische patiënten
Oxis Turbuhaler wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 6 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

N.B.! Er is ook een lagere sterkte (6 microgram/dosis) beschikbaar.

<u>Wijze van toediening</u>
Instructies voor een correct gebruik van Oxis Turbuhaler
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 ingesloten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Astmapatiënten die een behandeling met een langwerkende bèta$_2$-agonist nodig hebben, dienen tevens een optimale ontstekingsremmende onderhoudsbehandeling met corticosteroïden te krijgen.
Aan patiënten moet worden aangeraden de behandeling met het corticosteroïd 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 bèta$_2$-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 inhalatiecorticosteroïden de astma symptomen onvoldoende onder controle houden. Patiënten dienen echter niet te starten met het gebruik van Oxis Turbuhaler 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 volwassen 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 corticosteroïden en lang werkende bèta$_2$-agonist), kan dit een aanwijzing zijn van suboptimale controle van astma. Het rechtvaardigt een heroverweging van de astmabehandeling en een evaluatie van de therapietrouw.

Cardiovasculaire en endocriene aandoeningen
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, tachyaritmieën of ernstige decompensatio cordis.

QTc verlenging
Formoterol kan een verlenging van het QTc-interval induceren. Voorzichtigheid is geboden bij de

behandeling van patiënten bij wie het QTc-interval verlengd is en bij patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen die het QTc-interval beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

Patiënten met diabetes mellitus
In verband met de hyperglykemische effecten van bèta$_2$-agonisten worden extra controles van de bloedsuikers aanbevolen bij patiënten met diabetes mellitus.

Hypokaliëmie
Behandeling met bèta$_2$-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.

Bronchospasme
Evenals bij andere behandelingen met middelen voor inhalatie, dient met de mogelijkheid van het optreden van paradoxale bronchospasme rekening te worden gehouden. Als dit voorkomt, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt en alternatieve therapie te worden begonnen (zie rubriek 4.8).

Lactose intolerantie
Oxis 12 Turbuhaler bevat 891 microgram lactose per geïnhaleerde dosis. Deze hoeveelheid veroorzaakt in de regel geen problemen bij patiënten met lactose-intolerantie.
Patiënten met een zeldzame erfelijke galactose intolerantie, totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit medicijn niet te gebruiken.

Pediatrische patiënten
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 bèta$_2$-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 bèta$_2$-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 QTc-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, procaïnamide), erytromycine en tricyclische antidepressiva.

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

Het bronchusverwijdende effect kan worden versterkt door anticholinergica.

Bèta-blokkers kunnen het effect van bèta$_2$-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 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
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.

Borstvoeding
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.

Vruchtbaarheid
In dierreproductieonderzoeken met formoterol is een verlaagde vruchtbaarheid bij mannelijke ratten aangetoond bij aanzienlijk hogere systemische blootstelling dan die werden bereikt tijdens klinisch gebruik. Deze experimentele dierresultaten lijken niet relevant te zijn voor mensen.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De meest gebruikelijke gerapporteerde bijwerkingen, als gevolg van een therapie met een bèta$_2$–agonist zoals tremor en palpitaties, lijken mild van aard te zijn en enkele dagen na starten van de therapie te verdwijnen.

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

Systeem/orgaanklassen	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Hartaandoeningen	soms	palpitaties
	soms	tachycardie
	soms	hartritmestoornissen zoals atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie en extrasystole
	soms	angina pectoris
	zeer zelden	verlenging van het QTc-interval
Zenuwstelselaandoeningen	vaak	hoofdpijn *, tremor, duizeligheid
	soms	smaakstoornissen

Maagdarmstelselaandoeningen	vaak	misselijkheid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	vaak	spierkrampen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	soms	hypokaliëmie
	soms	hyperglykemie
Bloedvataandoeningen	soms	bloeddrukschommelingen
Immuunsysteemaandoeningen	soms	overgevoeligheidsreacties zoals broncho-spasmen, exantheem, urticaria, pruritus
Psychische stoornissen	soms	slaapstoornissen
	zelden	opwinding, rusteloosheid

* hoofdpijn kwam voor bij 6,5% van de patiënten met Oxis en 6,2% met placebo.

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Zoals ook voor andere vormen van inhalatietherapie geldt, kunnen in zeer zeldzame gevallen paradoxale bronchospasmen optreden (zie rubriek 4.4).

Behandeling met bèta$_2$-agonisten kan aanleiding geven tot verhoogde bloedspiegels van insuline, vrije vetzuren, glycerol en ketonlichamen.

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is beperkte klinische ervaring met betrekking tot de behandeling van overdosering.

Symptomen
Het valt te verwachten dat een overdosering aanleiding geeft tot het optreden van verschijnselen die typisch zijn voor bèta$_2$-agonisten: tremor, hoofdpijn, palpitaties. Symptomen uit incidentele meldingen zijn tachycardie, hyperglykemie, hypokaliëmie, verlenging van het QTc-interval, aritmie, misselijkheid en braken. Ondersteunende en symptomatische behandeling is aangewezen.

Behandeling
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 bèta$_2$-agonisten, formoterol
ATC-code: R03AC13

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten
Formoterol is een selectieve bèta$_2$-adrenocepteragonist 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 een farmacokinetische studie was de gemiddelde longdepositie van formoterol na inhalatie via Turbuhaler 43% van de geïnhaleerde dosis. De totale systemische beschikbaarheid bedroeg ca. 60% van de geïnhaleerde dosis.

Distributie en biotransformatie
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.

Eliminatie
Het overgrote deel van de dosis formoterol wordt geëlimineerd door metabole omzetting. De totale plasmaklaring en het verdelingsvolume zijn niet bepaald.

Na inhalatie wordt 8-13% van de geïnhaleerde dosis 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.

Lineariteit/non-lineariteit
Systemische blootstelling aan formoterol komt op een lineaire manier overeen met de toegediende dosis

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 preklinisch 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 bèta$_2$-agonisten.

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 bèta$_2$-agonisten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat (bevat melkeiwitten).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
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 genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht worden.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca BV
Prinses Beatrixlaan 582
2595 BM Den Haag
Nederland
Tel. 085 808 9900

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 maart 1997
Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 10 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 12 maart 2024.