

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Oxis Turbohaler 6 µg

Wirkstoff: Formoterolfumaratdihydrat

2. Zusammensetzung

(arzneilich wirksamer Bestandteil nach Art und Menge)

1 Einzeldosis mit 0,6 mg Pulver enthält:

Formoterolfumaratdihydrat 6 µg (entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Menge von 4,5 µg)

3. Darreichungsform

Pulver zur Inhalation

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Oxis Turbohaler 6 µg ist angezeigt zur Erleichterung bronchialobstruktiver Symptome und zur Vorbeugung von Anstrengungsasthma bei Asthmatikern, bei denen eine adäquate Behandlung mit Kortikosteroiden allein nicht ausreichend ist.

4.2 Dosierung, Art und (soweit begrenzt) Dauer der Anwendung

Erwachsene:

Die normale Dosis beträgt 1-2 Inhalationen ein- bis zweimal täglich. Die Dosis kann morgens und/oder abends verabreicht werden. Einige Patienten können 4 Inhalationen ein- bis zweimal täglich benötigen. Die maximale Tagesdosis beträgt 8 Inhalationen. Zur Erleichterung der Symptome können, falls erforderlich, zusätzliche Inhalationen, die über die reguläre Erhaltungstherapie hinausgehen, bis zu einer maximalen Tagesdosis von 12 Inhalationen (Erhaltungsdosis plus eventuell zusätzlich erforderliche Dosis) angewendet werden. Als Einzeldosis dürfen nicht mehr als 6 Inhalationen gleichzeitig appliziert werden. Häufigere Inhalationen, d. h. mehr als zweimal täglich und/oder an mehr als 2 Tagen pro Woche, die oberhalb der Erhaltungsdosis liegen, sind jedoch Anzeichen einer nicht optimalen Asthmakontrolle, und die Behandlung sollte neu überdacht werden.

Beim Auftreten von nächtlichen Asthmasymptomen kann die gesamte Dosis auch abends verabreicht werden. Die durch klinische Studien belegte Dauer der Wirkung beträgt 12 Stunden. Es ist stets die niedrigste wirksame Dosierung zu wählen.

Für die Vorbeugung bei Anstrengungsasthma beträgt die Dosis 2 Inhalationen und ist gezielt vor der Anstrengung zu verabreichen. Die maximale Tagesdosis von 8 Inhalationen darf nicht überschritten werden.

Kinder (6 Jahre und älter):

Die normale Dosis beträgt 2 Inhalationen ein- bis zweimal täglich. Die maximale Tagesdosis beträgt 4 Inhalationen.

Für die Vorbeugung bei Anstrengungsasthma beträgt die Dosis 2 Inhalationen und ist gezielt vor der Anstrengung zu verabreichen. Die maximale Tagesdosis von 4 Inhalationen darf nicht überschritten werden.

Spezielle Patientengruppen:

Bei älteren Patienten und bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen ist bei den empfohlenen Dosierungen keine Dosisanpassung erforderlich (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Für Patienten, die 2 oder mehr Inhalationen benötigen, steht Oxis Turbohaler auch in einer höheren Wirkstoffkonzentration zur Verfügung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Formoterol oder inhalierter Lactose.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, die eine Behandlung mit Beta-2-Agonisten benötigen, sollten gleichzeitig Kortikosteroide zur optimalen Bekämpfung der zugrunde liegenden Entzündung erhalten. Oxis Turbohaler 6 µg sollte nur bei Patienten angewendet werden, die eine bronchialerweiternde Langzeittherapie benötigen und nicht als Alternative zu kurz wirksamen Betaagonisten oder im Fall eines akuten Anfalls. Die Patienten sind anzuhalten, die entzündungshemmende Behandlung neben der Anwendung von Oxis Turbohaler 6 µg auch dann fortzusetzen, wenn sich ihr Krankheitszustand bessert. Ein Fortbestehen der Symptome sowie ein steigender Bedarf an Beta-2-Agonisten weisen auf eine Verschlechterung der zugrunde liegenden Erkrankung hin. In diesen Fällen sollte die Asthmatherapie überdacht werden. Bei akuter Verschlechterung der Symptomatik sollte eine Therapie mit Oxis Turbohaler 6 µg nicht begonnen werden. Bei einem akuten Anfall ist ein kurz wirksamer Betaagonist anzuwenden.

Ist für die Vorbeugung bei Anstrengungsasthma eine häufige Verabreichung von Oxis Turbohaler 6 µg notwendig, kann dies ein Anzeichen für eine nicht ausreichende Asthmakontrolle sein und erfordert eine Neubewertung der Asthmatherapie und Überprüfung der Compliance. Wenn ein Patient trotz einer ausreichenden Erhaltungstherapie (z.B. mit Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten) mehrmals wöchentlich eine vorbeugende Behandlung von Anstrengungsasthma benötigt, sollte die gesamte Asthmatherapie von einem Spezialisten überdacht werden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Thyreotoxikose, Phäochromozytom, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, idiopathischer subvalvulärer Aortenstenose, schwerer Hypertonie, Aneurysmen oder anderen schweren kardiovaskulären Störungen wie ischämischer Herzerkrankung, Tachyarrhythmie oder schwerer Herzinsuffizienz.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit verlängertem QT-Intervall. Formoterol kann selbst eine Verlängerung des QT-Intervalls hervorrufen.

Aufgrund der hyperglykämischen Wirkung von Beta-2-Agonisten sollten bei Diabetikern zu Beginn der Therapie zusätzliche Blutzuckerkontrollen durchgeführt werden.

Bei einer Behandlung mit Beta-2-Agonisten kann unter Umständen eine schwere Hypokaliämie auftreten. Das damit verbundene Risiko wird durch eine Hypoxie erhöht, daher ist bei akutem schwerem Asthma besondere Vorsicht erforderlich. Die hypokaliämische Wirkung wird durch die gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden und Diuretika erhöht, deshalb sollte der Serum-Kalium-Spiegel überwacht werden.

Wie auch bei anderen Inhalationstherapien ist die Möglichkeit eines paradoxen Bronchospasmus in Betracht zu ziehen.

Jede von Oxis Turbohaler 6 µg über das Mundstück abgegebene Dosis enthält 450 µg Lactosemonohydrat (entsprechend 600 µg pro abgeteilter Dosis). Diese Menge verursacht selbst bei Patienten mit Lactoseüberempfindlichkeit normalerweise keine Probleme.

Kinder bis zu 6 Jahren sollten nicht mit Oxis Turbohaler 6 µg behandelt werden, da für diese Altersgruppe keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Es ist nicht bekannt, ob die Pharmakokinetik von Formoterol bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion bzw. bei älteren Patienten verändert wird. Da Formoterol vorwiegend in Form seiner Metaboliten eliminiert wird, sind bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose erhöhte Serumspiegel zu erwarten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Mit Oxis Turbohaler 6 µg wurden keine spezifischen Interaktionsstudien durchgeführt.

Die gleichzeitige Behandlung mit anderen sympathomimetischen Substanzen kann die unerwünschten Wirkungen von Oxis Turbohaler 6 µg verstärken.

Die gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden oder Diuretika kann einen möglichen hypokaliämischen Effekt der Beta-2-Agonisten erhöhen. Bei Patienten, die mit Digitalisglykosiden behandelt werden, kann eine Hypokaliämie die Anfälligkeit für Arrhythmien erhöhen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Phenothiazinen, Antihistaminika (Terfenadin), Monoaminoxidasehemmern und trizyklischen Antidepressiva kann das QT-Intervall verlängern und das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erhöhen.

Zusätzlich können L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol die kardiale Toleranz gegenüber Beta-2-Sympathomimetika beeinträchtigen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidasehemmern, einschließlich Wirkstoffen mit ähnlichen Eigenschaften wie Furazolidon und Procarbazin, kann die hypertensiven Reaktionen verstärken.

Ein erhöhtes Arrhythmie-Risiko besteht bei Patienten, die gleichzeitig mit Anästhetika behandelt werden, die halogenierte Kohlenwasserstoffe enthalten.

Betarezeptorenblocker können die Wirkung von Oxis Turbohaler 6 µg abschwächen oder hemmen. Oxis Turbohaler 6 µg darf daher nicht zusammen mit Betarezeptorenblockern (einschließlich Augentropfen) verabreicht werden, wenn nicht zwingende Gründe vorliegen.

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Klinische Erfahrungen bei Schwangeren sind begrenzt. In Studien an Tieren wurden unter Formoterol eine verminderte Zahl von Implantationen, eine herabgesetzte postnatale Überlebensrate sowie ein verringertes Geburtsgewicht beobachtet. Diese Wirkungen traten erst bei Dosen auf, die wesentlich über der bei der klinischen Anwendung von Oxis Turbohaler 6 µg erreichten Exposition lagen. Oxis Turbohaler 6 µg darf während der Schwangerschaft, insbesondere im 1. Trimenon und kurz vor der Geburt, bis zum Vorliegen zusätzlicher Erfahrungen nur nach eingehender Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Formoterol in die Muttermilch übertritt. Oxis Turbohaler 6 µg darf deshalb während der Stillzeit nicht verabreicht werden. Bei Ratten sind geringe Mengen an Formoterol in der Milch gefunden worden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Oxis Turbohaler 6 µg beeinträchtigt nicht die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

häufig (> 1/100)	Zentrales Nerven-System	Kopfschmerzen
	Herz-Kreislauf-System	Palpitationen
	Skelett-Muskel-System	Tremor
gelegentlich	Zentrales Nerven-System	Agitiertheit, Rastlosigkeit, Schlafstörungen
	Skelett-Muskel-System	Muskelkrämpfe
	Herz-Kreislauf-System	Tachykardie
sehr selten (< 1/1000)	Haut	Exantheme, Urtikaria, Pruritus
	Atemwege	Bronchospasmus
	Stoffwechsel	Hypokaliämie/Hyperkaliämie

Tremor und Palpitationen können auftreten, sind jedoch im Allgemeinen vorübergehend oder nehmen bei Dauertherapie ab. Wie bei jeder Inhalationstherapie kann in sehr seltenen Fällen ein paradoxer Bronchospasmus auftreten.

In Einzelfällen wurde über folgende unerwünschte Wirkungen berichtet: Nausea, Geschmacksstörungen, Benommenheit, Angina pectoris, Veränderungen des Blutdrucks und Hyperglykämie.

Eine Behandlung mit Beta-2-Sympathomimetika kann zu einer Erhöhung der Blutspiegel von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerin und Ketonkörpern im Blut führen.

4.9 Überdosierung (Symptome und Gegenmaßnahmen)

Es gibt keine klinischen Erfahrungen bei einer Überdosierung mit Oxis Turbohaler 6 µg. Eine Überdosierung lässt die für Beta-2-Agonisten typischen Wirkungen erwarten wie: Tremor, Kopfschmerzen, Palpitationen und Tachykardie. Hypotonie, metabolische Azidose, Hypokaliämie und Hyperglykämie können ebenfalls auftreten. Eine unterstützende und symptomatische Behandlung kann angezeigt sein.

Eine Anwendung von kardioselektiven Betablockern kann in Erwägung gezogen werden, jedoch nur mit besonderer Vorsicht, da betaadrenerge Blocker Bronchospasmen auslösen können. Der Serumkaliumspiegel ist zu überwachen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakologische Eigenschaften (einschließlich Angaben zur Stoff- oder Indikationsgruppe, ggf. ATC-Code)

Formoterol ist ein selektiver Beta-2-Adrenozeptor-Agonist, der eine Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur hervorruft. Formoterol hat daher bei Patienten mit reversibler Atemwegsobstruktion eine bronchodilatatorische Wirkung. Die bronchodilatatorische Wirkung setzt rasch innerhalb von 1 - 3 Minuten nach Inhalation ein und hat nach Gabe einer einzelnen Dosis eine durchschnittliche Wirkdauer von 12 Stunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Inhaliertes Formoterol wird rasch resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von 15 Minuten nach Inhalation erreicht.

In Untersuchungen betrug die durchschnittliche Deposition von Formoterol in der Lunge nach Inhalation mittels Turbohaler zwischen 28 - 49 % der über das Mundstück abgegebenen Dosis (entsprechend 21 - 37 % der abgeteilten Dosis). Die gesamte systemische Verfügbarkeit betrug bei der höheren Deposition in der Lunge etwa 61 % der über das Mundstück abgegebenen Dosis (entsprechend 46 % der abgeteilten Dosis).

Verteilung und Metabolismus

Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 50 %.

Formoterol wird durch direkte Glucuronidierung und O-Demethylierung metabolisiert. Die Enzyme, die für die O-Demethylierung verantwortlich sind, wurden bisher nicht identifiziert. Die Gesamtplasmaclearance und das Verteilungsvolumen wurden nicht bestimmt.

Elimination

Der Hauptanteil der Formoteroldosis wird über den Stoffwechsel eliminiert. 8 - 13 % der über das Mundstück abgegebenen Dosis (entsprechend 6 - 10 % der abgeteilten Dosis) an Formoterol werden nach Inhalation unverändert über den Urin ausgeschieden. Nach i.v. Gabe werden ca. 20 % unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit nach Inhalation beträgt 8 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Untersuchungen an Ratten und Hunden zur Toxizität von Formoterol wurden hauptsächlich Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System beobachtet, wie Hyperämie, Tachykardie, Arrhythmien und myokardiale Läsionen. Dies sind die üblichen pharmakologischen Effekte, die nach der Gabe hoher Dosen von Beta-2-Agonisten zu beobachten sind.

Bei hohen systemischen Dosen von Formoterol wurde bei männlichen Ratten eine leicht verringerte Fertilität beobachtet.

In-vitro und in-vivo Untersuchungen mit Formoterol zeigten keine gentoxischen Wirkungen. Es wurde lediglich eine leichte Zunahme der Häufigkeit von gutartigen Leiomyomen des Uterus bei Ratten und Mäusen beobachtet. Diese Wirkung wird als Klasseneffekt angesehen, der bei Nagern nach langdauernder Verabreichung von Beta-2-Agonisten in hohen Dosen auftritt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

Lactosemonohydrat.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Wie in den Bezugsländern angegeben.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30° C lagern. Gut verschlossen lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Oxis Turbohaler 6 µg ist ein Mehrfachdosenbehältnis, welches Pulver zur Inhalation enthält, das durch die Atemluft angesaugt wird.

OP: Packung mit 1 Pulverinhalator zu 36 mg Pulver entspricht 60 Einzeldosen

OP: Packung mit 3 Pulverinhalatoren zu je 36 mg Pulver entspricht 180 (3 x 60) Einzeldosen

OP: 3 x 1 Packung mit je 1 Pulverinhalator zu 36 mg Pulver entspricht 180 (3 x 60) Einzeldosen

Anstaltspackungen

6.6 Hinweise für die Handhabung

Oxis Turbohaler 6 µg ist atemzuggesteuert, d. h., wenn der Patient durch das Mundstück einatmet, wird der Wirkstoff mit der Atemluft in die Bronchien transportiert.

Hinweis:

Um die Inhalation einer optimalen Dosis sicherzustellen, ist es wichtig, den Patienten anzuhalten, kräftig und tief durch das Mundstück einzuatmen.

Der Patient kann bei der Verwendung von Oxis Turbohaler 6 µg aufgrund der geringen Substanzmenge das Medikament weder schmecken noch spüren.

Detaillierte Anwendungshinweise sind jedem Inhalator beigelegt.

7. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänslehen 4 – 6
83451 Piding
Tel.: 08651/704-0
Fax.: 08651/704-324

8. Zulassungsnummer

51135.00.00

9. Datum der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

17.07.2001

10. Stand der Information

Juli 2002

11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig