**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Oxis Turbuhaler 4,5 mikrogrami/devā inhalācijas pulveris

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra ieelpotā *Oxis Turbuhaler* deva (t. i., deva, kas izdalās no iemutņa) satur 4,5 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta *(formoteroli fumaras dihydricus)*, kas tiek iegūti no 6 mikrogramiem nomērītas devas.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

laktozes monohidrāts 895 mikrogrami katrā ieelpotā devā (atbilst 1005 mikrogramiem nomērītā devā). Skatīt 4.4. apakšpunktā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Inhalācijas pulveris.

Balts pulveris.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Oxis Turbuhaler indicēts pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 6 gadu vecuma, papildus uzturošai terapijai ar inhalējamiem kortikosteroīdiem bronhu obstrukcijas simptomu mazināšanai un fiziskas slodzes izraisītu bronhiālās astmas simptomu profilaksei, ja atbilstoša ārstēšana ar kortikosteroīdiem nav pietiekama.

Astmas gadījumā, Oxis Turbuhaler jālieto papildus pretiekaisuma zālēm, piemēram, inhalējamiem kortikosteroīdiem.

Oxis Turbuhaler indicēts arī pieaugušajiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), lai atvieglotu bronhu obstrukcijas simptomus.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

Zāļu lietošana vairāk kā 2 dienas nedēļā, lielākā devā nekā konkrētam pacientam nepieciešamā parastā balstdeva, liecina par nepietiekamu bronhiālās astmas kontroli, un ārstēšana ir jāpārskata.

*Astma:*

Astmas gadījumā Oxis Turbuhaler var lietot vienu vai divas reizes dienā (“pamata terapija”) vai kā “glābējzāles”, lai atvieglotu akūtus bronhu obstrukcijas simptomus.

*Pieaugušie no 18 gadu vecuma*

*Lietošana pēc nepieciešamības:* 1 vai 2 inhalācijas akūtu bronhu obstrukcijas simptomu atvieglošanai.

*Parastā deva*: 1 vai 2 inhalācijas reizi vai divas reizes dienā.

Dažiem pacientiem var būt nepieciešamas 4 inhalācijas reizi vai divas reizes dienā.

*Fiziskas slodzes izraisītu astmas simptomu profilaksei:* 2 inhalācijas pirms fiziskās slodzes.

Maksimālā dienas deva parastai lietošanai nedrīkst pārsniegt 8 inhalācijas, tomēr nepieciešamības gadījumā pieļaujamas līdz 12 inhalācijām 24 stundu laikā. Vienā reizē nedrīkst lietot vairāk par 6 inhalācijām.

*Pusaudži un bērni no 6 gadu vecuma*

*Lietošana pēc nepieciešamības:* 1 vai 2 inhalācijas akūtu bronhu obstrukcijas simptomu atvieglošanai.

*Parastā deva*: 2 inhalācijas reizi vai divas reizes dienā.

*Fiziskas slodzes izraisītu astmas simptomu profilaksei:* 1 vai 2 inhalācijas pirms fiziskās slodzes.

Dienas deva parastai lietošanai nedrīkst pārsniegt 4 inhalācijas, tomēr nepieciešamības gadījumā pieļaujamas līdz 8 inhalācijām 24 stundu laikā. Vienā reizē nedrīkst lietot vairāk par 2 inhalācijām.

*HOPS*

*Pieaugušajiem no 18 gadu vecuma*

*Parastā deva*: 2 inhalācijas reizi vai divas reizes dienā.

Dienas deva parastai lietošanai nedrīkst pārsniegt 4 inhalācijas.

Nepieciešamības gadījumā balstterapijai klāt var lietot papildus inhalācijas simptomu atvieglošanai līdz maksimālai kopējai devai 8 inhalācijām 24 stundu laikā (balstdeva kopā ar lietošanu pēc nepieciešamības). Vienā reizē nedrīkst lietot vairāk par 4 inhalācijām.

*Īpašas populācijas:*

Gados vecākiem pacientiem nav atšķirīgs lietošanas režīms.

*Pacientiem ar pavājinātu nieru vai aknu darbību*

Nav pieejami dati par Oxis Turbuhaler lietošanu pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem (skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija:*

Tā kā nav pietiekamas informācijas, Oxis Turbuhaler nav ieteicams lietot bērniem, kuri jaunāki par 6 gadiem.

*NB!* Pieejami arī inhalatori ar lielāku aktīvās vielas saturu (9 mikrogrami/devā) pacientiem, kam nepieciešamas 2 vai vairāk inhalācijas.

Lietošanas veids

*Norādījumi par pareizu Oxis Turbuhaler lietošanu*

Oxis Turbuhaler tiek darbināts ar ieelpu. Tas nozīmē, ka pacientam ieelpojot caur iemutni, viela ar ieelpoto gaisu nokļūs elpceļos.

Piezīme! Svarīgi norādīt pacientam, ka, lai ieelpotu optimālo devu, jāizdara spēcīga un dziļa ieelpa caur iemutni.

Ir svarīgi norādīt pacientam, ka nedrīkst sakost iemutni un lietot inhalatoru, ja tas ir bijis bojāts vai iemutnis ir atdalījies.

Lietojot Oxis Turbuhaler, pacients nejūt zāles un to garšu, jo izdalās neliels zāļu daudzums.

Sīkāki norādījumi par lietošanu ir katra inhalatora iepakojumā.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo(-ajām) vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Vispārēji

Oxis Turbuhaler nedrīkst lietot (un tas nav pietiekams) kā pirmo astmas ārstēšanas līdzekli.

Bronhiālās astmas slimniekiem, kam ir nepieciešama ārstēšana ar β2 agonistiem, jāsaņem arī optimāla pretiekaisuma terapija ar kortikosteroīdiem. Pacientiem jāiesaka turpināt pretiekaisuma terapiju pēc Oxis Turbuhaler lietošanas sākšanas, pat ja simptomi mazinās. Ja simptomi saglabājas vai jāpalielina ārstēšana ar β2 agonistiem, tas liecina par pamatslimības gaitas pasliktināšanos, un bronhiālās astmas ārstēšana ir jāpārskata.

Lai gan Oxis Turbuhaler var pievienot par papildlīdzekli astmas terapijā, ja inhalējamie

kortikosteroīdi nesniedz pietiekamu astmas simptomu kontroli, tomēr Oxis Turbuhaler

ordinēšanu nedrīkst sākt smaga akūta astmas uzliesmojuma laikā, kā arī tad, ja pacientam astmas gaita būtiski pasliktinās vai astmas lēkmes laikā.

Oxis Turbuhaler lietošanas laikā var rasties smagi ar astmu saistīti nevēlami notikumi un

astmas uzliesmojums. Pacienti jāaicina turpināt ārstēšanos. Tomēr, ja pēc Oxis Turbuhaler lietošanas sākšanas astmas simptomi joprojām netiek kontrolēti vai pastiprinās, pacienti jāaicina vērsties pie ārsta.

Tiklīdz panākta astmas simptomu kontrole, var apsvērt iespēju pakāpeniski mazināt Oxis Turbuhaler devu. Zāļu devas mazināšanas laikā ir svarīgi regulāri vērtēt pacienta veselību. Jāordinē mazākā Oxis Turbuhaler efektīvā deva.

Nedrīkst pārsniegt maksimālo dienas devu. Nav pierādīts ilgtermiņa drošums, regulāri lietojot devas, kas pārsniedz 36 mikrogramus dienā pieaugušajiem ar astmu, 18 mikrogramus dienā bērniem ar astmu un 18 mikrogramus dienā pacientiem ar HOPS.

Nepieciešamība bieži lietot zāles fiziskas slodzes izraisītu bronhu spazmu profilaksei var liecināt par nepietiekamu bronhiālās astmas kontroli, un ir jāpārskata bronhiālās astmas terapija un jānovērtē pacienta līdzestība. Ja, neskatoties uz atbilstošu balstterapiju (piemēram, kortikosteroīdi un ilgstošas darbības β2 agonisti), pacientam fiziskas slodzes izraisītu bronhu spazmu profilaktiska ārstēšana ir nepieciešama vairākas reizes nedēļā, bronhiālās astmas ārstēšanas shēma atkārtoti jānovērtē speciālistam.

Kardiovaskulārās un endokrīnās slimības

Pacienti, kam ir tireotoksikoze, feohromocitoma, hipertrofiska obstruktīva kardiomiopātija, idiopātiska subvalvulāra aortāla stenoze, smaga hipertensija, aneirisma vai citi smagas pakāpes kardiovaskulāri traucējumi, piemēram, sirds išēmiskā slimība, tahiaritmija vai smaga sirds mazspēja, jāārstē uzmanīgi.

Pagarināts QT intervāls

Formoterols var pagarināt QTcintervālu. Uzmanīgi jāārstē pacienti, kam ir pagarināts QTc intervāls, un pacienti, kas saņem QTc intervālu ietekmējošas zāles (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Diabēta pacienti

β2 agonistu hiperglikēmiskās iedarbības dēļ cukura diabēta slimniekiem sākotnēji ieteicams papildus kontrolēt glikozes līmeni asinīs.

Hipokalēmija

Ārstēšana ar β2 agonistiem var izraisīt nopietnu hipokalēmiju. Zāles īpaši uzmanīgi jālieto akūtas smagas bronhiālās astmas gadījumā, jo iespējamo risku var pastiprināt hipoksija. Hipokalēmisko iedarbību var pastiprināt vienlaikus ārstēšana ar ksantīna atvasinājumiem, steroīdiem un diurētiskiem līdzekļiem, tādēļ jākontrolē kālija līmenis serumā.

Bronhu spazmas

Tāpat kā lietojot citas zāles inhalāciju veidā, jāapsver paradoksālu bronhu spazmu iespējamība. Ja tā notiek, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk alternatīva terapija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Laktozes nepanesība

Oxis Turbuhaler 4,5 mikrogrami/devā inhalācijas pulverissatur 895,5 mikrogramus laktozes ieelpotā devā (atbilst 1005 mikrogramiem nomērītā devā). Šis daudzums parasti nerada problēmas cilvēkiem, kuri nepanes laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Pediatriskā populācija

Bērnus līdz 6 gadu vecumam nedrīkst ārstēt ar Oxis Turbuhaler, jo nav pietiekamas pieredzes par šo grupu.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Ar Oxis Turbuhaler specifiski mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Vienlaikus ārstēšana ar citām simpatomimētiskām vielām, piemēram, citiem β2 agonistiem vai efedrīnu var pastiprināt Oxis Turbuhaler blakusparādības un var būt nepieciešama devas titrēšana.

Vienlaikus ārstēšana ar ksantīna atvasinājumiem, kortikosteroīdiem vai diurētiskiem līdzekļiem, piemēram, tiazīdiem vai “cilpas diurētiķiem” var pastiprināt β2 agonistu iespējamo hipokalēmisko iedarbību. Hipokalēmija var palielināt noslieci uz aritmijām pacientiem, kas tiek ārstēti ar uzpirkstītes glikozīdiem.

Pastāv teorētisks risks, ka vienlaicīgi lietojot citas zāles, kas pagarina QTc intervālu, var veicināt farmakodinamisko mijiedarbību ar formoterolu un palielināt iespējamo sirds aritmiju risku. Pie šīm zālēm pieder daži antihistamīna līdzekļi (piem., terfenadīns, astemizols, mizolastīns), daži antiaritmiskie līdzekļi (piem., hinidīns, dizopiramīds, prokainamīds), eritromicīns un tricikliskie antidepresanti.

Pastāv palielināts aritmiju risks pacientiem, kas vienlaicīgi saņem anestēziju ar halogēnajiem ogļūdeņražiem.

Formoterola bronhodilatācijas efektivitāti pastiprina antiholīnerģiskās zāles.

Bēta-adrenerģiskie blokatori var vājināt vai inhibēt Oxis Turbuhaler iedarbību. Tāpēc Oxis Turbuhaler nedrīkst lietot kopā ar bēta-adrenerģiskajiem blokatoriem (tajā skaitā acu pilieniem), ja vien tam nav kādi īpaši svarīgi iemesli.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

Nav pieejami pietiekami dati par formoterola lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem formoterols izraisīja abortus, kā arī mazināja agrīno izdzīvošanu pēc dzimšanas un dzimšanas masu. Šī iedarbība bija vērojama daudz izteiktākas sistēmiskās iedarbības gadījumā nekā sistēmiskā iedarbība pēc Oxis Turbuhaler klīniskas lietošanas. Terapija ar Oxis Turbuhaler ir pieļaujama visu grūtniecības laiku, ja tas nepieciešams astmas kontrolei, un ja paredzamais ieguvums mātei pārsniedz iespējamo risku auglim. Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai formoterols izdalās ar mātes pienu. Žurkām formoterols nelielā daudzumā konstatēts mātītes pienā. Oxis Turbuhaler lietošana sievietēm, kas baro bērnu ar krūti pieļaujama tikai gadījumā, ja paredzamais ieguvums mātei pārsniedz iespējamo risku auglim.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par formoterola potenciālo ietekmi uz fertiliāti. Dzīvnieku vairošanās pētījumos ar formoterolu konstatēta neliela auglības mazināšanās žurku tēviņiem, pakļaujot tos izteiktai augstai sistēmiskai iedarbībai. Tomēr, šie eksperimentālie rezultāti dzīvniekiem nav uzskatāmi par saistošiem cilvēkiem.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Oxis Turbuhaler neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās β2-agonistu terapijas blakusparādības, piemēram, trīce un sirdsklauves, parasti ir viegli izteiktas un izzūd pāris dienu laikā.

Blakusparādību saraksts

Ar formterolu saistītās nevēlamās blakusparādības, kas norādītas zemāk, ir sakārtotas pēc orgānu sistēmu klases un biežuma. Biežums definēts šādi: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥1/10 000 līdz < 1/1000) un ļoti reti (<1/10 000).

|  |
| --- |
| 1. tabula. Nevēlamās blakusparādības |
| **Bieži**1% līdz 10% | Nervu sistēmas traucējumi | Galvassāpes\*, trīce, reibonis |
|  | Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | Slikta dūša |
|  | Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | Muskuļu krampji |
| **Retāk**0,1% līdz 1% | Sirds funkcijas traucējumi | Tahikardija |
|  |  | Sirdsklauves |
|  |  | Sirds aritmijas, piem., atriālā fibrillācija, supraventrikulāra tahikardija, ekstrasistoles |
|  |  | Stenokardija |
|  |  |  |
|  | Psihiskie traucējumi | Miega traucējumi |
|  | Imūnās sistēmas traucējumi | Hipersensitivitātes reakcijas, piem., brohospazmas, eksantēma, nātrene, nieze |
|  | *Vielmaiņas un uztures traucējumi* | Hipokaliēmija, hiperglikēmija |
|  | Nervu sistēmas traucējumi | Garšas traucējumi |
|  | Asinsvadu sistēmas traucējumi | Asinsspiediena izmaiņas |
| **Reti**0,01% līdz 0,1% | Psihiskie traucējumi | Uzbudinājums, nemiers |

\* Galvassāpes radās 6,5% OXIS pacientu grupā un 6,2% placebo grupā.

Blakusparādību apraksts

Tāpat kā lietojot citas zāles inhalāciju veidā, ļoti retos gadījumos var rasties paradoksālas bronhu spazmas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Veicot ārstēšanu ar β2 agonistiem, var palielināties insulīna, brīvo taukskābju, glicerīna un ketonvielu koncentrācija asinīs.

Palīgviela laktoze satur nelielu daudzumu piena olbaltumvielu. Tās var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV-1003.

Tīmekļa vietne – www.zva.gov.lv.

**4.9. Pārdozēšana**

Klīniskā pieredze par pārdozēšanas ārstēšanu ir ierobežota.

Simptomi

Pārdozēšana izraisa β2 agonistiem raksturīgu iedarbību: trīci, galvassāpes, sirdsklauves. Atsevišķos gadījumos novēroti šādi simptomi: tahikardija, hiperglikēmija, hipokaliēmija, pagarināts QTc intervāls, aritmija, slikta dūša un vemšana. Indicēta uzturoša un simptomātiska ārstēšana.

Terapija

Var apsvērt kardioselektīvu bēta blokatoru lietošanu, bet tikai ļoti uzmanīgi, jo β blokatoru lietošana var izraisīt bronhu spazmas. Jākontrolē kālija līmenis serumā.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

# Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvs β2 agonists, formoterols, ATĶ kods: R03A C13

# Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Formoterols ir selektīvs β2 adrenoreceptoru agonists, kas atslābina bronhu gludo muskulatūru. Tādējādi formoterols pacientiem ar atgriezenisku elpceļu obstrukciju paplašina bronhus. Bronhus paplašinošā darbība sākas ātri – 1 – 3 min pēc inhalācijas – un pēc vienreizējas devas lietošanas ilgst vidēji 12 h.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Pēc inhalācijas formoterols uzsūcas ātri. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 10 min pēc inhalācijas.

Farmakokinētiskajos pētījumosvidējais formoterola daudzums, kas uzkrājās plaušās pēc inhalācijas caur *Turbuhaler*, bija 43% no ieelpotās devas (atbilst 32% nomērītās devas). Ja uzkrāšanās plaušās bija izteiktāka. Kopējā sistēmiskā pieejamība bija aptuveni 60% ieelpotās devas.

Izkliede un biotransformācija

Ar plazmas olbaltumiem saistās aptuveni 50% formoterola.

Formoterols metabolizējas tiešas glikuronidēšanas un O–demetilēšanas ceļā. Enzīms, kas veic O–demetilēšanu, nav noteikts.

Eliminācija

Lielākā formoterola devas daļa izdalās metabolizētā veidā. Kopējais plazmas klīrenss un izkliedes tilpums nav noteikts.

Pēc inhalācijas 8 – 13% ieelpotās formoterola devas (atbilst 6 – 10% nomērītās devas) izdalās nemetabolizētā veidā ar urīnu. Aptuveni 20% intravenozi ievadītas devas izdalās nemainītā veidā ar urīnu. Aprēķināts, ka terminālais eliminācijas pusperiods pēc inhalācijas ir 17 h.

Linearitāte/nelinearitāte

Formoterola sistēmiskā iedarbība norādītajās devās ir lineāra.

Īpašas pacientu grupas

Pavājinātas aknu vai nieru darbības ietekme uz formoterola farmakokinētiku un farmakokinētika gados veciem cilvēkiem nav zināma. Tā kā formoterols galvenokārt izdalās metabolizējoties, pacientiem ar smagu aknu cirozi iespējama pastiprināta iedarbība.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Toksiskuma pētījumos ar žurkām un suņiem formoterols ietekmēja galvenokārt kardiovaskulāro sistēmu un izraisīja hiperēmiju, tahikardiju, aritmiju un miokarda bojājumus. Šīs reakcijas ir zināma farmakoloģiska iedarbība pēc lielu β2 agonistu devu lietošanas.

*In vitro* un *in vivo* veiktos testos formoterolam nekonstatēja genotoksisku iedarbību. Žurkām un pelēm novēroja nedaudz palielinātu labdabīgu dzemdes leiomiomu sastopamību. To uzskata par grupai raksturīgu iedarbību, kas novērota grauzējiem pēc ilgstošas lielu β2 agonistu devu lietošanas.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Laktozes monohidrāts (kas satur piena olbaltumvielas).

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt stingri noslēgtu.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

*Oxis Turbuhaler* ir daudzdevu, ar ieelpu darbināms pulverinhalators. Inhalators ir gatavots no plastmasas daļām (PP, PH, ABPE, ZBPE, LZBPE*,* PBT).

Inhalatorā ir 60 devu.

Katrs iepakojums satur: 60 devas (1 inhalators).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

AstraZeneca AB,151 85 Södertälje, Zviedrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

98-0533

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1998.gada 9.septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008.gada 22.decembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

01/2020