

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onbrez Breezhaler 150 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää indakaterolimaleaattia vastaten 150 mikrogrammaa indakaterolia.

Onbrez Breezhaler -inhalaattorista saatava indakaterolimaleaattiannos vastaa 120 mikrogrammaa indakaterolia.

Apuaineet:

Yksi kapseli sisältää 24,8 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, kapseli, kova

Kirkas, väritön, valkoista jauhetta sisältävä kapseli, jossa on musta vaakaviiva. Viivan yläpuolelle on painettu mustalla "IDL 150", ja sen alapuolella on musta yrityksen logo (b).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Onbrez Breezhaler on tarkoitettu käytettäväksi hengitystieobstruktion bronkodilatoivaan ylläpito-
hoitoon keuhkohtaumatautia (COPD) sairastavilla aikuispotilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos on yhden 150 mikrogramman kapselin sisältö inhaloituna kerran vuorokaudessa Onbrez Breezhaler -inhalaattorilla. Annosta tulee suurentaa vain lääkärin ohjeen mukaan.

Yhden 300 mikrogramman kapselin sisällön inhaloinnin kerran vuorokaudessa Onbrez Breezhaler -inhalaattorilla on osoitettu lievittävän hengenahdistusta edelleen ja tuottavan siten kliinistä lisähyötyä etenkin vaikeaa keuhkohtaumatautia sairastavilla. Maksimiannos on 300 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa.

Onbrez Breezhaler tulee ottaa aina samaan aikaan päivästä joka päivä.

Jos annos jää väliin, seuraava annos tulee ottaa tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä.

Iäkkäät potilaat

Plasman huippupitoisuus ja systeeminen kokonaisaltistus suurenevat iän myötä, mutta iäkkäiden potilaiden annosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa.

Lapset

Onbrez Breezhaler -valmisteen käyttöön ei ole aihetta lapsilla (alle 18-vuotiailla).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Tietoa Onbrez Breezhaler –valmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

Antotapa

Vain inhalaatioon.

Onbrez Breezhaler -kapselit tulee aina ottaa Onbrez Breezhaler -inhalaattoria käyttäen (ks. kohta 6.6).

Onbrez Breezhaler -kapseleita ei saa niellä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, laktoosille tai muille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Astma

Onbrez Breezhaler -valmistetta ei pidä käyttää astman hoitoon, sillä Onbrez Breezhalerin pitkäaikaisesta käytöstä astmapotilailla ei ole tietoa.

Paradoksaalinen bronkospasmi

Kuten muidenkin inhalaatiovalmisteiden, myös Onbrez Breezhaler -valmisteen annostelun yhteydessä voi esiintyä paradoksaalista ja mahdollisesti hengenvaarallista bronkospasmia. Jos potilaalle kehittyy paradoksaalinen bronkospasmi, Onbrez Breezhaler -hoito tulee lopettaa heti ja sen sijasta on aloitettava jokin vaihtoehtoinen hoito.

Taudin paheneminen

Onbrez Breezhaler ei ole tarkoitettu akuuttien bronkospasmiepisodien hoitoon, ts. kohtauslääkkeeksi. Jos keuhkohtaumatauti pahenee Onbrez Breezhaler -hoidon aikana, potilaan tilanne ja keuhkohtaumataudin hoito tulisi arvioida uudelleen. Onbrez Breezhaler -vuorokausiannosta ei tule suurentaa 300 mikrogramman maksimiannosta suuremmaksi.

Systeemiset vaikutukset

Onbrez Breezhalerin käyttö suositelluilla annoksilla ei yleensä aiheuta kliinisesti relevantteja kardiovaskulaarivaikutuksia. Tästä huolimatta indakaterolin, kuten muidenkin beeta₂-agonistien, käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on jokin kardiovaskulaarisairaus (sepelvaltimotauti, akuutti sydäninfarkti, rytmihäiriöitä, hypertensio), jokin kouristuksia aiheuttava sairaus tai tyreotoksikoosi tai jos hän on epätavallisen herkkä beeta₂-agonistien vaikutuksille.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Kuten muutkin beeta₂-agonistit, myös indakateroli voi aiheuttaa joillekin potilaille kliinisesti merkittäviä kardiovaskulaarivaikutuksia, jotka ilmenevät syketaajuuden tihenemisenä, verenpaineen kohoamisena ja/tai muina oireina. Tällaisessa tilanteessa hoito saatetaan joutua lopettamaan. Beeta-agonistit ovat aiheuttaneet myös EKG-muutoksia kuten T-aallon madaltumista ja ST-laskua. Havaintojen kliinisestä merkityksestä ei kuitenkaan ole tietoa.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu kliinisesti merkittävää QT_c-ajan pitenemistä, kun Onbrez Breezhaler-valmistetta on käytetty suositelluilla terapeuttisilla annoksilla (ks. kohta 5.1).

Hypokalemia

Joillekin potilaille beeta₂-agonistit saattavat aiheuttaa merkittävää hypokalemiaa, joka altistaa kardiovaskulaarihaitoille. Seerumin kaliumpitoisuuden pieneneminen on yleensä ohimenevää eikä vaadi

kaliumlisän käyttöä. Vaikeaa keuhkohtaumatautia sairastavilla hypoksia ja muu samanaikainen hoito saattavat pahentaa hypokalemiaa (ks. kohta 4.5), mikä voi suurentaa rytmihäiriöherkkyyttä.

Hyperglykemia

Suurten beeta₂-agonistiannosten inhaloiminen saattaa suurentaa plasman glukoosipitoisuuksia. Diabeetikkojen plasman glukoosipitoisuuksia tulee seurata tavanomaista tarkemmin Onbrez Breezhaler -hoidon aloittamisen yhteydessä.

Kliinisissä tutkimuksissa olivat kliinisesti merkittävät verensokerimuutokset 1-2 % yleisempiä suositelluilla Onbrez Breezhaler -annoksilla kuin lumelääkkeellä. Onbrez Breezhaleria ei ole tutkittu potilailla, joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sympatomimeetit

Muiden sympatomimeettien samanaikainen käyttö (joko monoterapiana tai yhdistelmähoidon osana) saattaa voimistaa Onbrez Breezhaler -hoidon haittavaikutuksia.

Onbrez Breezhaleria ei pidä käyttää yhdessä muiden pitkävaikutteisten beeta₂-agonistien tai pitkävaikutteista beeta₂-agonistia sisältävien valmisteiden kanssa.

Hypokalemiaa aiheuttavat hoidot

Samanaikainen hoito hypokalemiaa aiheuttavilla lääkkeillä (metyyliksantiini johdokset, steroidit tai kaliumia säästämättömät diureetit) saattaa tehostaa beeta₂-agonistien mahdollista hypokaleemista vaikutusta, joten käytä siksi varoen (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajat

Beetasalpaajat saattavat heikentää tai estää beeta₂-agonistien vaikutusta. Näin ollen indakaterolia ei pidä käyttää yhdessä beetasalpaajien (myöskään silmätippojen) kanssa, ellei niiden käyttöön ole painavaa syytä. Jos beetasalpaajan käyttö on tarpeen, tulee ensisijaisesti valita kardioselektiivinen beetasalpaaja, mutta niidenkin käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Metaboliset ja kuljettajaproteiineihin liittyvät yhteisvaikutukset

Indakaterolipuhdistuman kannalta keskeisten tekijöiden eli CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin (P-gp) toiminnan estyminen suurentaa systeemisen indakaterolialtistuksen jopa kaksinkertaiseksi. Yhteisvaikutuksista johtuvan altistuksen suurenemisen ei katsota aiheuttavan turvallisuusriskiä, sillä Onbrez Breezhaleria käytettiin kliinisissä tutkimuksissa enimmillään vuoden ajan jopa kaksi kertaa suositusannosten suuruisilla annoksilla.

Indakaterolin ei ole todettu aiheuttavan yhteisvaikutuksia samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden kanssa. *In vitro* -tutkimukset ovat viitanneet siihen, että indakaterolin potentiaali aiheuttaa metabolisia yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa on kliinisessä käytössä saavutettavilla altistustasoilla erittäin vähäinen.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja indakaterolin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu viitteitä suorista tai epäsuorista haitallisista lisääntymistoksista vaikutuksista kliinisesti relevanteilla altistuksilla (ks. kohta 5.3). Kuten muutkin beeta₂-agonistit, indakateroli saattaa vaikeuttaa synnytystä relaksoimalla kohdun sileää lihasta. Onbrez Breezhalerin käyttö raskauden aikana on suositeltavaa ainoastaan mikäli odotetut hyödyt on suuremmat kuin mahdolliset riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö indakateroli tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläintutkimuksista on saatu farmakokineettistä/toksikologista tietoa siitä, että indakaterolia/metaboliitteja erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Imetettävään lapseen kohdistuvan riskin mahdollisuutta ei voida sulkea pois. On siis

joko lopetettava imetyks tai keskeytettävä Onbrez Breezhaler -hoito / vältettävä sen käyttöä. Päätöstä tehtäessä on otettava huomioon imetyksen edut lapselle ja hoidon edut äidille.

Hedelmällisyys

Rotilla on todettu alentunut hedelmällisyysaste. Kuitenkin on epätodennäköistä, että inhalaationa käytettävä indakateroli vaikuttaisi ihmisen lisääntymiseen tai hedelmällisyyteen, kun sitä käytetään suositelluina enimmäisannoksina (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Onbrez Breezhalerilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Suositusannoksilla yleisimpiä haittavaikutuksia olivat nenänielutulehdus (9,1 %), yskä (6,8 %), ylähengitystieinfektiot (6,2 %) ja päänsärky (4,8 %). Ne olivat useimmiten lieviä tai kohtalaisia, ja niiden esiintyvyys pieneni, kun hoitoa jatkettiin.

Suositusannoksilla käytettävän Onbrez Breezhalerin haittavaikutusprofiili keuhkohtaumatautipotilailla sopii kliinisesti merkityksettömään systeemiseen beeta-2-stimulaatioon. Syketiheys muuttui keskimäärin alle yhden lyönnin minuutissa. Takykardia oli harvinaista, ja sitä raportoitiin yhtä usein kuin lumehoitoa käytettäessä. QT_cF-ajan oleellista pitenemistä verrattuna lumehoittoon ei havaittu. Pidentynyttä QT_cF-aikaa [ts. >450 ms (miehet) ja >470 ms (naiset)] ja hypokalemiaa havaittiin saman verran kuin lumehoidolla. Veren glukoosipitoisuuden keskimääräinen maksimimuutos oli samanlainen Onbrez Breezhaler- ja lumeryhmissä.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Onbrez Breezhalerin vaiheen III kliiniseen tutkimusohjelmaan otettiin potilaita, joilla oli keskivaikea tai vaikea keuhkohtaumatauti. 2 154 potilasta altistui indakaterolille enintään yhden vuoden ajan ja sai enintään kaksi kertaa suositellun enimmäisannoksen suuruisia annoksia. Näistä potilaista 627 sai 150 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa ja 853 sai 300 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa. Noin 40 %:lla potilaista oli vaikea keuhkohtaumatauti. Potilaiden keski-ikä oli 63 vuotta ja 47 % oli vähintään 65-vuotiaita. Valtaosa (89 %) oli valkoihoisia.

Taulukossa 1 esitetyt haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti keuhkohtaumatautipotilaiden turvallisuustietokantaan. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset on järjestetty yleisyysjärjestykseen yleisimmästä alkaen käyttäen seuraavia määritelmiä (CIOMS III): hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset	Yleisyysluokka
Infektiot	
Nenänielutulehdus	Yleinen
Ylähengitystieinfektiot	Yleinen
Sinuiitti	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Diabetes ja hyperglykemia	Yleinen
Hermosto	
Päänsärky	Yleinen
Parestesiat	Melko harvinainen
Sydän	
Iskeeminen sydänsairaus	Yleinen
Eteisvärinä	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yskä	Yleinen
Kipu nielussa ja kurkunpäässä	Yleinen
Vetinen nuha	Yleinen
Hengitysteiden kongestio	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Lihasspasmit	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Perifeerinen turvotus	Yleinen
Ei-sydänperäinen rintakipu	Melko harvinainen

Kun Onbrez Breezhaleria käytettiin suositeltuihin enimmäissannoksiin nähden kaksinkertaisina annoksina, sen turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samankaltainen kuin suositusannoksia käytettäessä. Uusina haittavaikutuksina esiintyi vapinaa (yleinen) ja anemiaa (melko harvinainen).

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa havaittiin vastaanottokäytien yhteydessä, että keskimäärin 17-20 %:lla potilaista oli satunnaista yskää, joka alkoi yleensä 15 sekunnin kuluessa inhalaation ottamisesta ja kesti tyypillisesti 5 sekuntia (noin 10 sekuntia tupakoijilla). Sitä havaittiin naisilla useammin kuin miehillä ja tupakoijilla useammin kuin tupakoinnin lopettaneilla. Inhalaation jälkeinen yskä oli yleensä hyvin siedettyä eikä johtanut tutkimuksen keskeyttämiseen yhdenkään suositusannoksia käyttäneen potilaan kohdalla (yskä on keuhkohtaumataudin oire, ja vain 6,8 % kaikista potilaista ilmoitti yskää haittatapahtumana). Ei ole viitteitä siitä, että inhalaation jälkeiseen yskään liittyisi bronkospasmia, pahenemisvaiheita, taudin vaikeutumista tai tehon heikkenemistä.

4.9 Yliannostus

Keuhkohtaumatautipotilailla 10 kertaa suositellun terapeuttisen enimmäisannoksen suuruisiin kerta-annoksiin liittyi kohtalaista syketaajuuden kiihtymistä, systolisen verenpaineen kohoamista ja QT_c-ajan pitenemistä.

Indakaterolin yliannostus aiheuttaa todennäköisesti beeta-2-agonistien tyypivaikutusten korostumista, ts. takykardiaa, vapinaa, sydämentykytystä, päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, uneliaisuutta, kammioarytmioita, metabolista asidoosia, hypokalemiaa ja hyperglykemiaa.

Elintoimintoja tukeva ja oireenmukainen hoito on aiheellista. Vaikeissa tapauksissa potilaat tulisi ottaa sairaalahoitoon. Kardioselektiivisten beetasalpaajien käyttöä voidaan harkita, mutta sen tulee aina

tapahtua lääkärin valvonnassa ja äärimmäistä varovaisuutta noudattaen, sillä beetasalpaajien käyttö voi johtaa bronkospasmiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset beeta-2-reseptoriagonistit, ATC-koodi: ei vielä tiedossa

Vaikutusmekanismi

Beeta₂-agonistien farmakologiset vaikutukset johtuvat ainakin osittain solunsisäisen adenyylaattisyklaasientsyymin aktivoitumisesta. Kyseinen entsyymi katalysoi adenosiinitrifosfaatin (ATP) muuntumista syklisteksi 3', 5'-adenosiinimonofosfaatiksi (cAMP). cAMP-pitoisuuksien suureneminen johtaa keuhkoputkien sileän lihaksen relaxoitumiseen. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että pitkävaikutteisen beeta₂-agonisti indakaterolin beeta₂-reseptorien kautta välittyvä agonistinen vaikutus on yli 24 kertaa voimakkaampi kuin sen beeta₁-reseptorivaikutus ja 20 kertaa voimakkaampi kuin sen beeta₃-reseptorien kautta välittyvä vaikutus.

Inhaloidulla indakaterolilla on keuhkoissa paikallinen bronkodilatoiva vaikutus. Indakateroli on ihmisen beeta₂-adrenoreseptorin osittainen agonisti, jonka teho ilmenee jo nanomolaarisilla -pitoisuuksilla. Eristetyissä ihmisen keuhkoputkissa indakaterolin vaikutus alkaa nopeasti ja kestää pitkään.

Vaikka beeta₂-reseptorit ovat vallitsevia adrenoreseptoreja keuhkoputkien sileässä lihaksessa ja beeta₁-reseptorit sydämessä, on ihmisen sydämessä silti myös beeta₂-reseptoreja, joiden osuus kaikista adrenoreseptoreista on 10-50 %. Sydämen beeta₂-reseptorien tarkkaa vaikutusta ei tunneta. Niiden olemassaolon vuoksi on kuitenkin mahdollista, että myös erittäin selektiivisillä beeta₂-agonisteilla saattaa olla sydänvaikutuksia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kerran vuorokaudessa 150 tai 300 mikrogramman annoksina käytettävä Onbrez Breezhaler paransi tasaisesti ja kliinisesti merkittävässä määrin keuhkojen toimintaa (uloshengityksen sekuntikapasiteetti, FEV₁) 24 tunnin ajan useissa kliinisissä farmakodynamiikkaa ja tehoa selvittävässä tutkimuksissa. Vaikutus alkoi nopeasti, 5 minuutin kuluessa inhalaation jälkeen FEV₁-arvot olivat lähtötilanteeseen verrattuna 110-160 ml suuremmat, mikä on verrattavissa nopeavaikutteisen beeta₂-agonisti salbutamolien vaikutukseen annoksella 200 mikrogrammaa ja tilastollisesti merkitsevästi nopeampaa kuin käytettäessä salmeterolin ja flutikasonin yhdistelmää annoksella 50/500 mikrogrammaa. Vakaan tilan FEV₁- arvojen keskimääräinen maksimaalinen paraneminen oli 250-330 ml lähtötilanteeseen verrattuna.

Bronkodilatoiva vaikutus ei riippunut annosteluajankohdasta, aamu tai ilta.

Onbrez Breezhalerin todettiin vähentävän keuhkojen hyperinflaatiota, johtaen sisäänhengityskapasiteetin suurenemiseen sekä rasituksen yhteydessä että levossa, verrattuna lumehoittoon.

Vaikutukset sydämen elektrofysiologiaan

Kaksoissokkoutettussa, lume- ja aktiivi (moksifloksasiini) -kontrolloidussa, 2 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 404 tervettä vapaaehtoista todettiin, että toistuvan annostelun yhteydessä QT_cF-aika piteni keskimäärin enintään 2,66 millisekuntia (90 % luottamusväli 0,55-4,77) annoksella 150 mikrogrammaa, 2,98 millisekuntia (1,02-4,93) annoksella 300 mikrogramman ja 3,34 millisekuntia (0,86-5,82) annoksella 600 mikrogrammaa. Suositelluilla terapeuttisilla annoksilla tai kaksi kertaa suositeltujen enimmäisannosten suuruisilla annoksilla ei siis ole viitteitä QT-ajan pitenemiseen liittyvästä mahdollisesta proarytmisesta vaikutuksesta. Tutkituilla annoksilla ei havaittu yhteyttä QT_c-ajan muutoksen ja lääkeainepitoisuuden välillä.

Arytmioiden kehittymisessä ei havaittu kliinisesti merkittävää eroa Onbrez Breezhaler -ryhmän ja lumehoitoa tai tiotropiumia saaneiden välillä 26 viikon pituisessa kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa, johon otettiin 605 keuhkohtaumatautipotilasta, joita seurattiin 24 tunnin ajan lähtötilanteessa ja enintään kolmeen otteeseen 26 viikon hoitajakson aikana.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliiniseen tutkimusohjelmaan kuului yksi 12 viikon pituinen, kaksi 6 kk pituista (toista jatkettiin 1 vuoteen asti turvallisuuden ja siedettävyyden arvioimiseksi) ja yksi 1 vuoden pituinen satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus potilailla, joilla oli kliinisesti todettu keuhkohtaumatauti. Tutkimuksissa mitattiin keuhkojen toimintaa ja seurattiin erilaisia terveysmuuttujia, kuten hengenahdistusta, pahenemisvaiheita ja terveyteen liittyvää elämänlaatua.

Keuhkojen toiminta

Onbrez Breezhaler paransi keuhkojen toimintaa kliinisesti merkittävässä määrin, kun sitä otettiin kerran vuorokaudessa 150 mikrogramman tai 300 mikrogramman annoksina. 12 viikon kohdalla 150 mikrogramman annos paransi ensisijaista päätemuuttujaa (minimipitoisuuksilla 24 tunnin kuluttua mitattua FEV₁-arvoa) 130-180 ml verrattuna lumehoittoon ($p < 0,001$) ja 60 ml verrattuna salmeteroliin annoksella 50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa ($p < 0,001$). 300 mikrogramman annos paransi kyseistä FEV₁-arvoa 170-180 ml verrattuna lumehoittoon ($p < 0,001$) ja 100 ml verrattuna formoteroliin annoksella 12 mikrogrammana kahdesti vuorokaudessa ($p < 0,001$). Molemmat annokset paransivat kyseistä FEV₁-arvoa 40-50 ml verrattuna avoimeen, kerran vuorokaudessa 18 mikrogramman annoksina otettuun tiotropiumhoitoon (150 mikrogrammaa, $p = 0,004$, 300 mikrogrammaa, $p = 0,01$). Onbrez Breezhalerin 24 tuntia kestävä bronkodilatoiva vaikutus säilyi ensimmäisen annoksen jälkeen koko 1 vuoden hoitajakson ajan, eikä viitteitä tehon heikkenemisestä (takyfylaksian kehittymisestä) havaittu.

Oireiden lievittyminen

Molemmat annokset lievittivät dyspneaindeksillä (Transitional Dyspnoea Index [TDI]) arvioituja hengenahdistusoireita ja paransivat St. George's Respiratory Questionnaire -kyselyllä (SGRQ) mitattua terveydentilaa tilastollisesti merkitsevästi ja kliinisesti merkittävässä määrin verrattuna lumehoittoon. Vaste oli yleensä suurempi kuin aktiiviverrokkihoidon yhteydessä (taulukko 2). Onbrez Breezhaler -hoitoa saaneet potilaat tarvitsivat myös merkitsevästi vähemmän kohtauslääkettä, ja heillä oli enemmän kohtauslääkkeettömiä päiviä kuin lumeryhmässä. Myös niiden päivien prosentuaalinen osuus, jolloin potilailla ei ollut oireita päiväaikaan, suureni merkitsevästi.

Yhdistetty tehoanalyysi 6 kuukauden hoidon jälkeen osoitti, että keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheita esiintyi tilastollisesti merkitsevästi vähemmän kuin lumeryhmässä. Hoidon vertailu lumehoittoon osoitti, että 150 mikrogrammalla esintyvyyssuhde oli 0,68 (95 % luottamusväli [0,47; 0,98]; p -arvo 0,036) ja 300 mikrogrammalla 0,74 (95 % luottamusväli [0,56; 0,96]; p -arvo 0,026).

Tietoa afrikkalaista syntyperää olevien hoidosta on rajallisesti.

Taulukko 2 Oireiden lievittyminen 6 kuukauden hoidolla

Hoito Annos (mikrog.)	Indakateroli 150 x 1	Indakateroli 300 x 1	Tiotropium 18 x 1	Salmeteroli 50 x 2	Formoteroli 12x 2	Lumehoito
Niiden potilaiden osuus (%), joiden dyspneaindeksi (TDI) saavutettiin kliinisesti merkittävä paraneminen [†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Niiden potilaiden osuus (%), joiden terveydentilakyselyssä (SGRQ) saavutettiin kliinisesti merkittävä paraneminen [†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Vuorokaudessa käytettyjen kohtauslääkennosten määrän väheneminen	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	ea	0,3 ^a 0,4 ^b
Niiden päivien osuus (%), jolloin kohtauslääkettä ei käytetty	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	ea	42 ^a 42 ^b

Tutkimusasetelma, ^a: indakateroli (150 mikrog), salmeteroli tai lumelääke, ^b: indakateroli (150 tai 300 mikrog), tiotropium tai lumelääke, ^c: indakateroli (300 mikrog), formoteroli tai lumelääke
[†] Pienin kliinisesti merkittävä muutos (MCID) on ≥ 1 pisteen muutos TDI:ssä, ja ≥ 4 pisteen muutos SGRQ:ssa
 ea = ei arvioitu 6 kk kohdalla

Lapsipotilaat

Euroopan Lääkeviranomaisen (EMA) ei vaadi toimittamaan kaikkia lapsipotilasryhmiä koskevia tutkimustuloksia Onbrez Breezhalerin keuhkoastmatauti (COPD) –tutkimuksista (ks. kohta 4.2 tietoja käytöstä lapsilla).

5.2 Farmakokinetiikka

Indakateroli on kiraalinen molekyyli, jossa on R-konfiguraatio.

Farmakokineettiset tiedot saatiin useista terveillä vapaaehtoisilla ja keuhkoastmatautipotilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista.

Imeytyminen

Indakaterolin huippupitoisuudet seerumissa saavutettiin noin 15 minuutin kuluttua kerta-annosten tai toistuvien annosten inhaloimisesta (mediaaniaika). Systeeminen indakaterolialtistus suureni annoksen myötä ja suhteessa annokseen annostasolla 150-600 mikrogrammaa. Inhaloidun indakaterolin

absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli keskimäärin 43 %. Systeeminen altistus muodostuu keuhkoista ja suolistosta tapahtuvan imeytymisen seurauksena.

Seerumin indakaterolipitoisuudet suurenivat, kun lääke otettiin toistuvasti kerran vuorokaudessa. Vakaa tila saavutettiin 12-14 päivässä. Kun 150-600 mikrogramman annoksia inhaloitiin kerran vuorokaudessa, indakaterolin keskimääräinen kumuloitumissuhde (24 tunnin AUC-arvo päivänä 14 verrattuna päivään 1) oli 2,9-3,5.

Jakautuminen

Laskimoinfuusion jälkeen indakaterolin jakautumistilavuus oli terminaaliossa eliminaatiovaiheessa 2557 litraa, mikä viittaa siihen, että lääke jakautuu voimakkaasti kudoksiin. *In vitro* -kokeissa 94,1-95,3 % lääkkeestä sitoutui ihmisen seerumin proteiineihin ja 95,1-96,2 % plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Kun radioaktiivisesti leimattua indakaterolia otettiin suun kautta ihmisellä tehdyssä imeytymis-, jakautumis-, metabolia- ja eliminaatiotutkimuksessa, seerumissa tavattiin lähinnä muuttumatonta indakaterolia, joka selitti noin kolmanneksen lääkkeen vuorokausaltistuksesta (24 tunnin AUC). Runsaimmin seerumissa tavattu metaboliitti oli indakaterolin hydroksyloitunut johdannainen. Muita runsaina esiintyneitä metaboliitteja olivat indakaterolin ja hydroksyloituneen indakaterolin fenoli-O-glukuronidit. Lisäksi tavattiin hydroksyloituneen metaboliitin diastereomeeriä, indakaterolin N-glukuronidia ja C- ja N-dealkylaation kautta muodostuneita metaboliitteja.

In vitro -tutkimukset viittasivat siihen, että ainoa indakaterolia fenoli-O-glukuronidiksi metaboloiva UGT-isoentsyymi on UGT1A1. Kun indakaterolia inkuboitiin rekombinanttien CYP1A1-, CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymien kanssa, havaittiin oksidaatiotuotteita. CYP3A4:n todettiin olevan tärkein indakaterolia hydroksyloiva isoentsyymi. *In vitro* -tutkimukset viittasivat myös siihen, että indakateroli on P-gp-kuljettajaproteiinin substraatti. Sen P-gp-affiniteetti on kuitenkin pieni.

Eliminaatio

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa virtsaa kerättiin talteen, todettiin, että yleensä alle 2 % annoksesta erittyi muuttumattomana indakaterolina virtsaan. Indakaterolin munuaispuhdistuma oli keskimäärin 0,46-1,20 l/h. Kun tätä verrataan indakaterolin puhdistumaan seerumista, joka on 23,3 l/h, on selvää, että munuaispuhdistumalla on vain vähäinen merkitys systeemiseen verenkiertoon päässeen indakaterolin eliminaation kannalta (noin 2-5 % systeemisestä puhdistumasta).

Ihmisen imeytymis-, jakautumis-, metabolia- ja eliminaatiotutkimuksessa, jossa indakaterolia annettiin suun kautta, lääkettä erittyi ulosteeseen enemmän kuin virtsaan. Indakateroli erittyi ihmisen ulosteeseen pääasiassa kanta-aineen muodossa (54 % annoksesta) ja vähäisemmässä määrin myös indakaterolin hydroksyloituneina metaboliitteina (23 % annoksesta). Massatasapaino oli täydellinen, ja ≥ 90 % annoksesta erittyi ulosteeseen.

Seerumin indakaterolipitoisuudet pienenevät monivaiheisesti, ja terminaalinen puoliintumisaika oli keskimäärin 45,5-126 tuntia. Toistuvan indakateroliannostelun yhteydessä tapahtuvasta kumuloitumisesta laskettu efektiivinen puoliintumisaika oli 40-52 tuntia. Tämä on yhtäpitävää sen kanssa, että vakaan tilan saavuttamiseen kuluva aika on havaintojen mukaan noin 12-14 vrk.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokinetiikan analyysi osoitti, että iällä (enintään 88-vuotiaat aikuiset), sukupuolella, painolla (32-168 kg) tai rodulla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta indakaterolin farmakokinetiikkaan. Tutkimus ei viitannut siihen, että eri etnisten ryhmien välillä olisi ollut eroja.

Indakaterolin C_{max} - ja AUC-arvoissa ei havaittu oleellisia muutoksia lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, eivätkä nämä potilaat eronneet terveistä verrokeista myöskään proteiineihin sitoutumisen suhteen. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei ole tehty tutkimuksia.

Munuaisten vajaatoimintapotilailla ei tehty tutkimuksia, koska vain hyvin pieni osa kokonais-eliminaatiosta tapahtuu munuaisteitse.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Indakaterolin beeta₂-agonistisesta vaikutuksesta johtuvia kardiovaskulaarisia vaikutuksia olivat koirilla havaitut takykardia, rytmihäiriöt ja sydänlihaskvauriot. Jyrsijöillä todettiin lievää nenäontelon ja kurkunpään ärsytystä. Kaikki nämä löydökset havaittiin altistuksilla, jotka olivat huomattavasti ihmisen odotettavissa olevaa altistusta suuremmat.

Vaikka indakateroli ei vaikuttanut rottien tavallisiin lisääntymistoimintoihin rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa, pieneksi tiineeksi tulleiden F₁ -jälkeläisten osuus tehdyssä peri- ja postnataalisessa rottatutkimuksessa, jossa altistus oli 14-kertainen verrattuna Onbrez Breezhalerilla hoidettuihin ihmisiin. Indakateroli ei ollut alkiotoksinen eikä teratogeeninen rotalla eikä kanilla.

Geenitoksisuustutkimuksissa ei havaittu mutageenisuutta eikä klastogeenisuutta. Karsinogeenisuutta arvioitiin kaksivuotisessa tutkimuksessa rotalla ja 6 kk pituisessa tutkimuksessa siirtogeenisellä hiirellä. Rotalla havaittiin munasarjojen hyvänlaatuisten leiomyomien ja munasarjojen sileän lihaksen paikallisen hyperplasian yleistymistä. Tämä vastasi muilla beeta-2-agonisteilla tehtyjä samankaltaisia havaintoja. Hiirellä ei todettu viitteitä karsinogeenisuudesta. Systeemiset altistukset (AUC), jotka eivät aiheuttaneet mitään haittavaikutuksia (NOAEL-altistus), olivat rotalla vähintään 7 kertaa ja hiirellä vähintään 49 kertaa suuremmat kuin 300 mikrogramman Onbrez Breezhaler -annoksia kerran vuorokaudessa käyttävän ihmisen altistus.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö
Laktoosimonohydraatti

Kapselin kuori
Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto-aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Onbrez Breezhaler -kapselit tulee aina säilyttää läpipainopakkauksessa niiden suojaamiseksi kosteudelta. Kapseli poistetaan pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Onbrez Breezhaler on kerta-annosinhalattori. Inhalattorin runko-osa ja suojuus on valmistettu akryylinitriilibutadieenistyreeneistä (ABS). Painikkeet on valmistettu metyyliimetakrylaatti-ABS:stä. Neulat ja jouset ovat ruostumatonta terästä.

PA/Al/PVC - Al-läpipainopakkaus, sisältäen 10 kovaa kapselia, ja jokaisessa paketissa on muovinen inhalaattori.

Pahvipakkaus, jossa 10 kapselia (1 x 10 kapselin läpipainopakkaus) ja yksi Onbrez Breezhaler -inhalaattori.

Pahvipakkaus, jossa 30 kapselia (3 x 10 kapselin läpipainopakkaus) ja yksi Onbrez Breezhaler -inhalaattori.

Monipakkaus, jossa 2 pakkausta (à 30 kapselia ja 1 inhalaattori).

Monipakkaus, jossa 3 pakkausta (à 30 kapselia ja 1 inhalaattori).




Monipakkaus, jossa 30 pakkausta (à 10 kapselia ja 1 inhalaattori).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.


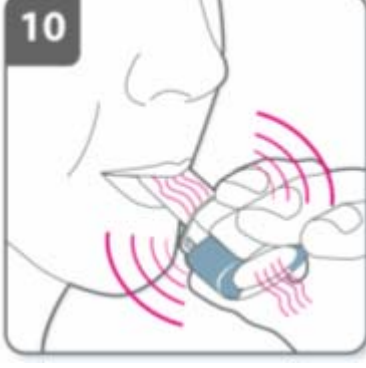
6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet



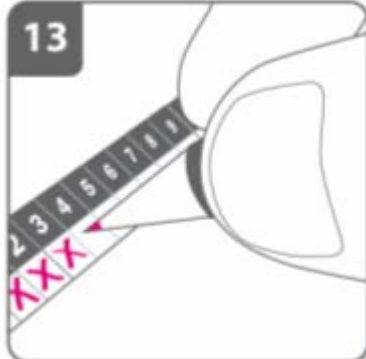
Potilaan tulee käyttää kunkin pakkauksen mukana toimitettavaa Onbrez Breezhaler -inhalaattoria. Hävitä inhalaattori 30 päivän käytön jälkeen.

Käsittely- ja käyttöohjeet

	<p>Vedä suojus pois.</p>
	<p>Avaa inhalaattori: Ota tukevasti kiinni inhalaattorin alaosasta ja kallista suukappaletta, jolloin inhalaattori avautuu.</p>
	<p>Valmistele kapseli: Ota läpipainopakkauksesta yksi kapseli kuivin käsin juuri ennen käyttöä.</p>

	<p>Aseta kapseli inhalaattoriin: Aseta kapseli inhalaattorin kammioon.</p> <p>Älä koskaan aseta kapselia suoraan suukappaleeseen.</p>
	<p>Sulje inhalaattori: Kuulet naksahduksen, kun inhalaattori on sulkeutunut täysin.</p>
	<p>Lävistä kapseli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pidä inhalaattoria pystyasennossa suukappale ylöspäin. • Lävistä kapseli painamalla molempia sivupainikkeita yhtä aikaa tukevasti toisiaan kohti. Tee tämä vain kerran. • Kuulet naksahduksen, kun neula lävistää kapselin.
	<p>Vapauta sivupainikkeet kokonaan.</p>
	<p>Hengitä ulos: Hengitä ulos niin pitkään kuin voit ennen kuin asetat suukappaleen suuhusi.</p> <p>Älä puhalla suukappaleeseen.</p>

	<p>Inhaloi lääke Varmistaaksesi lääkkeen pääsyn syvälle hengitysteihin toimi seuraavasti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pitele inhalaattoria kuvan mukaisella tavalla. Sivupainikkeiden tulisi osoittaa vasemmalle ja oikealle. Älä paina sivupainikkeita. • Aseta suukappale suuhusi ja sulje huulet tiukasti sen ympärille. • Hengitä sisään nopeasti, mutta tasaisesti ja niin syvään kuin voit.
	<p>Huom: Kun hengität sisään inhalaattorin läpi, kapseli pyörii inhalaattorin kammiossa, jolloin kuuluu suriseva ääni. Suussa tuntuu makea maku, kun lääke kulkeutuu keuhkoihin.</p> <p>Muuta tietoa Joskus pieniä kapselin palasia pääsee suukappaleen verkon läpi suuhun. Jos näin käy, saatat tuntea palasia kielelläsi. Palasten nielemisestä tai hengittämisestä ei ole haittaa. Kapselin repeäminen on todennäköisempää, jos se lävistetään vahingossa useammin kuin kerran (vaihe 6).</p> <p>Jos surisevaa ääntä ei kuulu: Kapseli on saattanut juuttua inhalaattorin kammioon. Jos näin tapahtuu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avaa inhalaattori ja irrota kapseli varovasti koputtamalla inhalaattorin pohjaan. Älä paina sivupainikkeita. • Inhaloi lääke uudelleen toistamalla vaiheet 8 ja 9.

	<p>Pidätä hengitystä: Kun olet inhaloinut lääkkeen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pidätä hengitystäsi vähintään 5-10 sekunnin ajan tai niin kauan kuin se tuntuu kohtuulliselta samalla, kun otat inhalaattorin pois suustasi. • Hengitä sitten ulos. • Avaa inhalaattori ja katso, onko kapseliin jäänyt jauhetta. <p>Jos kapseliin on jäänyt jauhetta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sulje inhalaattori. • Toista vaiheet 8, 9, 10 ja 11. <p>Useimmat potilaat pystyvät tyhjentämään kapselin 1-2 inhalaatiokerralla.</p> <p>Muuta tietoa Joillakuilla voi esiintyä yskää pian lääkkeen inhaloinnin jälkeen. Siitä ei tarvitse huolestua. Jos kapseli on tyhjä, olet saanut riittävän lääkeannoksen.</p>
	<p>Lääkkeenoton jälkeen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avaa inhalaattori uudelleen ja poista tyhjä kapseli kallistamalla inhalaattoria niin, että kapseli putoaa ulos. Hävitä tyhjä kapseli talousjätteen mukana. • Sulje inhalaattori ja aseta suojus takaisin paikoilleen. <p>Älä säilytä kapseleita Onbrez Breezhaler -inhalaattorissa.</p>
	<p>Laita merkintä annoskalenteriin: Pakkauksen sisällä on annoskalenteri. Lääkkeenoton jälkeen laita merkintä kyseisen päivän kohdalle, jos tämä helpottaa seuraavan lääkkeenottoajankohdan muistamista.</p>

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/593/001-005

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMIS-
PÄIVÄMÄÄRÄ**

30.11.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onbrez Breezhaler 300 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää indakaterolimaleaattia vastaten 300 mikrogrammaa indakaterolia.

Onbrez Breezhaler –inhalaattorista saatava indakaterolimaleaattiannos vastaa 240 mikrogrammaa indakaterolia.

Apuaineet:

Yksi kapseli sisältää 24,6 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, kapseli, kova

Kirkas, väritön, valkoista jauhetta sisältävä kapseli, jossa on sininen vaakaviiva. Viivan yläpuolelle on painettu sinisellä “IDL 300”, ja sen alapuolella on sininen yrityksen logo (b).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Onbrez Breezhaler on tarkoitettu käytettäväksi hengitystieobstruktion bronkodilatoivaan ylläpito-
hoitoon keuhkoastmatautia (COPD) sairastavilla aikuispotilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos on yhden 150 mikrogramman kapselin sisältö inhaloituna kerran vuorokaudessa Onbrez Breezhaler -inhalaattorilla. Annosta tulee suurentaa vain lääkärin ohjeen mukaan.

Yhden 300 mikrogramman kapselin sisällön inhaloinnin kerran vuorokaudessa Onbrez Breezhaler -inhalaattorilla on osoitettu lievittävän hengenahdistusta edelleen ja tuottavan siten kliinistä lisähyötyä etenkin vaikeaa keuhkoastmatautia sairastavilla. Maksimiannos on 300 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa.

Onbrez Breezhaler tulee ottaa aina samaan aikaan päivästä joka päivä.

Jos annos jää väliin, seuraava annos tulee ottaa tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä.

Iäkkäät potilaat

Plasman huippupitoisuus ja systeeminen kokonaisaltistus suurenevat iän myötä, mutta iäkkäiden potilaiden annosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa.

Lapset

Onbrez Breezhaler -valmisteen käyttöön ei ole aihetta lapsilla (alle 18-vuotiailla).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Tietoa Onbrez Breezhaler –valmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

Antotapa

Vain inhalaatioon.

Onbrez Breezhaler -kapselit tulee aina ottaa Onbrez Breezhaler -inhalaattoria käyttäen (ks. kohta 6.6).

Onbrez Breezhaler -kapseleita ei saa niellä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, laktoosille tai muille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Astma

Onbrez Breezhaler -valmistetta ei pidä käyttää astman hoitoon, sillä Onbrez Breezhalerin pitkäaikaisesta käytöstä astmapotilailla ei ole tietoa.

Paradoksaalinen bronkospasmi

Kuten muidenkin inhalaatiovalmisteiden, myös Onbrez Breezhaler -valmisteen annostelun yhteydessä voi esiintyä paradoksaalista ja mahdollisesti hengenvaarallista bronkospasmia. Jos potilaalle kehittyy paradoksaalinen bronkospasmi, Onbrez Breezhaler -hoito tulee lopettaa heti ja sen sijasta on aloitettava jokin vaihtoehtoinen hoito.

Taudin paheneminen

Onbrez Breezhaler ei ole tarkoitettu akuuttien bronkospasmiepisodien hoitoon, ts. kohtauslääkkeeksi. Jos keuhkohtaumatauti pahenee Onbrez Breezhaler -hoidon aikana, potilaan tilanne ja keuhkohtaumataudin hoito tulisi arvioida uudelleen. Onbrez Breezhaler -vuorokausiannosta ei tule suurentaa 300 mikrogramman maksimiannosta suuremmaksi.

Systeemiset vaikutukset

Onbrez Breezhalerin käyttö suositelluilla annoksilla ei yleensä aiheuta kliinisesti relevantteja kardiovaskulaarivaikutuksia. Tästä huolimatta indakaterolin, kuten muidenkin beeta₂-agonistien, käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on jokin kardiovaskulaarisairaus (sepelvaltimotauti, akuutti sydäninfarkti, rytmihäiriöitä, hypertensio), jokin kouristuksia aiheuttava sairaus tai tyreotoksikoosi tai jos hän on epätavallisen herkkä beeta₂-agonistien vaikutuksille.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Kuten muutkin beeta₂-agonistit, myös indakateroli voi aiheuttaa joillekin potilaille kliinisesti merkittäviä kardiovaskulaarivaikutuksia, jotka ilmenevät syketaajuuden tihenemisenä, verenpaineen kohoamisena ja/tai muina oireina. Tällaisessa tilanteessa hoito saatetaan joutua lopettamaan. Beeta-agonistit ovat aiheuttaneet myös EKG-muutoksia kuten T-aallon madaltumista ja ST-laskua. Havaintojen kliinisestä merkityksestä ei kuitenkaan ole tietoa.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu kliinisesti merkittävää QT_c-ajan pitenemistä, kun Onbrez Breezhaler-valmistetta on käytetty suositelluilla terapeuttisilla annoksilla (ks. kohta 5.1).

Hypokalemia

Joillekin potilaille beeta₂-agonistit saattavat aiheuttaa merkittävää hypokalemiaa, joka altistaa kardiovaskulaarihaitoille. Seerumin kaliumpitoisuuden pieneneminen on yleensä ohimenevää eikä vaadi

kaliumlisän käyttöä. Vaikeaa keuhkohtaumatautia sairastavilla hypoksia ja muu samanaikainen hoito saattavat pahentaa hypokalemiaa (ks. kohta 4.5), mikä voi suurentaa rytmihäiriöherkkyyttä.

Hyperglykemia

Suurten beeta₂-agonistiannosten inhaloiminen saattaa suurentaa plasman glukoosipitoisuuksia. Diabeetikkojen plasman glukoosipitoisuuksia tulee seurata tavanomaista tarkemmin Onbrez Breezhaler -hoidon aloittamisen yhteydessä.

Kliinisissä tutkimuksissa olivat kliinisesti merkittävät verensokerimuutokset 1-2 % yleisempiä suositelluilla Onbrez Breezhaler -annoksilla kuin lumelääkkeellä. Onbrez Breezhaleria ei ole tutkittu potilailla, joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sympatomimeetit

Muiden sympatomimeettien samanaikainen käyttö (joko monoterapiana tai yhdistelmähoidon osana) saattaa voimistaa Onbrez Breezhaler -hoidon hättävaiikutuksia.

Onbrez Breezhaleria ei pidä käyttää yhdessä muiden pitkävaikutteisten beeta₂-agonistien tai pitkävaikutteista beeta₂-agonistia sisältävien valmisteiden kanssa.

Hypokalemiaa aiheuttavat hoidot

Samanaikainen hoito hypokalemiaa aiheuttavilla lääkkeillä (metyyliksantiini johdokset, steroidit tai kaliumia säästämättömät diureetit) saattaa tehostaa beeta₂-agonistien mahdollista hypokaleemista vaikutusta, joten käytä siksi varoen (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajat

Beetasalpaajat saattavat heikentää tai estää beeta₂-agonistien vaikutusta. Näin ollen indakaterolia ei pidä käyttää yhdessä beetasalpaajien (myöskään silmätippojen) kanssa, ellei niiden käyttöön ole painavaa syytä. Jos beetasalpaajan käyttö on tarpeen, tulee ensisijaisesti valita kardioselektiivinen beetasalpaaja, mutta niidenkin käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Metaboliset ja kuljettajaproteiineihin liittyvät yhteisvaikutukset

Indakaterolipuhdistuman kannalta keskeisten tekijöiden eli CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin (P-gp) toiminnan estyminen suurentaa systeemisen indakaterolialtistuksen jopa kaksinkertaiseksi. Yhteisvaikutuksista johtuvan altistuksen suurenemisen ei katsota aiheuttavan turvallisuusriskiä, sillä Onbrez Breezhaleria käytettiin kliinisissä tutkimuksissa enimmillään vuoden ajan jopa kaksi kertaa suositusannosten suuruisilla annoksilla.

Indakaterolin ei ole todettu aiheuttavan yhteisvaikutuksia samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden kanssa. *In vitro* -tutkimukset ovat viitanneet siihen, että indakaterolin potentiaali aiheuttaa metabolisia yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa on kliinisessä käytössä saavutettavilla altistustasoilla erittäin vähäinen.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja indakaterolin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu viitteitä suorista tai epäsuorista haitallisista lisääntymistoksisten vaikutuksista kliinisesti relevanteilla altistuksilla (ks. kohta 5.3). Kuten muutkin beeta₂-agonistit, indakateroli saattaa vaikeuttaa synnytystä relaksoimalla kohdun sileää lihasta. Onbrez Breezhalerin käyttö raskauden aikana on suositeltavaa ainoastaan mikäli odotetut hyödyt on suuremmat kuin mahdolliset riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö indakateroli tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläintutkimuksista on saatu farmakokineettistä/toksikologista tietoa siitä, että indakaterolia/metaboliitteja erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Imetettävään lapseen kohdistuvan riskin mahdollisuutta ei voida sulkea pois. On siis

joko lopetettava imetyks tai keskeytettävä Onbrez Breezhaler -hoito / vältettävä sen käyttöä. Päätöstä tehtäessä on otettava huomioon imetyksen edut lapselle ja hoidon edut äidille.

Hedelmällisyys

Rotilla on todettu alentunut hedelmällisyysaste. Kuitenkin on epätodennäköistä, että inhalaationa käytettävä indakateroli vaikuttaisi ihmisen lisääntymiseen tai hedelmällisyyteen, kun sitä käytetään suositelluina enimmäisannoksina (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Onbrez Breezhalerilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Suositusannoksilla yleisimpiä haittavaikutuksia olivat nenänielutulehdus (9,1 %), yskä (6,8 %), ylähengitystieinfektiot (6,2 %) ja päänsärky (4,8 %). Ne olivat useimmiten lieviä tai kohtalaisia, ja niiden esiintyvyys pieneni, kun hoitoa jatkettiin.

Suositusannoksilla käytettävän Onbrez Breezhalerin haittavaikutusprofiili keuhkohtaumatautipotilailla sopii kliinisesti merkityksettömään systeemiseen beeta-2-stimulaatioon. Syketiheys muuttui keskimäärin alle yhden lyönnin minuutissa. Takykardia oli harvinaista, ja sitä raportoitiin yhtä usein kuin lumehoitoa käytettäessä. QT_cF-ajan oleellista pitenemistä verrattuna lumehoittoon ei havaittu. Pidentynyttä QT_cF-aikaa [ts. >450 ms (miehet) ja >470 ms (naiset)] ja hypokalemiaa havaittiin saman verran kuin lumehoidolla. Veren glukoosipitoisuuden keskimääräinen maksimimuutos oli samanlainen Onbrez Breezhaler- ja lumeryhmissä.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Onbrez Breezhalerin vaiheen III kliiniseen tutkimusohjelmaan otettiin potilaita, joilla oli keskivaikea tai vaikea keuhkohtaumatauti. 2 154 potilasta altistui indakaterolille enintään yhden vuoden ajan ja sai enintään kaksi kertaa suositellun enimmäisannoksen suuruisia annoksia. Näistä potilaista 627 sai 150 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa ja 853 sai 300 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa. Noin 40 %:lla potilaista oli vaikea keuhkohtaumatauti. Potilaiden keski-ikä oli 63 vuotta ja 47 % oli vähintään 65-vuotiaita. Valtaosa (89 %) oli valkoihoisia.

Taulukossa 1 esitetyt haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti keuhkohtaumatautipotilaiden turvallisuustietokantaan. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset on järjestetty yleisyysjärjestykseen yleisimmästä alkaen käyttäen seuraavia määritelmiä (CIOMS III): hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset	Yleisyysluokka
Infektiot	
Nenänienlulehdus	Yleinen
Ylähengitystieinfektiot	Yleinen
Sinuiitti	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Diabetes ja hyperglykemia	Yleinen
Hermosto	
Päänsärky	Yleinen
Parestesiat	Melko harvinainen
Sydän	
Iskeeminen sydänsairaus	Yleinen
Eteisvärinä	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yskä	Yleinen
Kipu nielussa ja kurkunpäässä	Yleinen
Vetinen nuha	Yleinen
Hengitysteiden kongestio	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Lihasspasmit	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Perifeerinen turvotus	Yleinen
Ei-sydänperäinen rintakipu	Melko harvinainen

Kun Onbrez Breezhaleria käytettiin suositeltuihin enimmäissannoksiin nähden kaksinkertaisina annoksina, sen turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samankaltainen kuin suositusannoksia käytettäessä. Uusina haittavaikutuksina esiintyi vapinaa (yleinen) ja anemiaa (melko harvinainen).

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa havaittiin vastaanottokäytien yhteydessä, että keskimäärin 17-20 %:lla potilaista oli satunnaista yskää, joka alkoi yleensä 15 sekunnin kuluessa inhalaation ottamisesta ja kesti tyypillisesti 5 sekuntia (noin 10 sekuntia tupakoijilla). Sitä havaittiin naisilla useammin kuin miehillä ja tupakoijilla useammin kuin tupakoinnin lopettaneilla. Inhalaation jälkeinen yskä oli yleensä hyvin siedettyä eikä johtanut tutkimuksen keskeyttämiseen yhdenkään suositusannoksia käyttäneen potilaan kohdalla (yskä on keuhkohtaumataudin oire, ja vain 6,8 % kaikista potilaista ilmoitti yskää haittatapahtumana). Ei ole viitteitä siitä, että inhalaation jälkeiseen yskään liittyisi bronkospasmia, pahenemisvaiheita, taudin vaikeutumista tai tehon heikkenemistä.

4.9 Yliannostus

Keuhkohtaumatautipotilailla 10 kertaa suositellun terapeuttisen enimmäisannoksen suuruisiin kerta-annoksiin liittyi kohtalaista syketaajuuden kiihtymistä, systolisen verenpaineen kohoamista ja QT_c-ajan pitenemistä.

Indakaterolin yliannostus aiheuttaa todennäköisesti beeta-2-agonistien tyypivaikutusten korostumista, ts. takykardiaa, vapinaa, sydämentykytystä, päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, uneliaisuutta, kammioarytmioita, metabolista asidoosia, hypokalemiaa ja hyperglykemiaa.

Elintoimintoja tukeva ja oireenmukainen hoito on aiheellista. Vaikeissa tapauksissa potilaat tulisi ottaa sairaalahoitoon. Kardioselektiivisten beetasalpaajien käyttöä voidaan harkita, mutta sen tulee aina

tapahtua lääkärin valvonnassa ja äärimmäistä varovaisuutta noudattaen, sillä beetasalpaajien käyttö voi johtaa bronkospasmiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset beeta-2-reseptoriagonistit, ATC-koodi: ei vielä tiedossa

Vaikutusmekanismi

Beeta₂-agonistien farmakologiset vaikutukset johtuvat ainakin osittain solunsisäisen adenyylaattisyklaasientsyymin aktivoitumisesta. Kyseinen entsyymi katalysoi adenosiinitrifosfaatin (ATP) muuntumista syklisteksi 3', 5'-adenosiinimonofosfaatiksi (cAMP). cAMP-pitoisuuksien suureneminen johtaa keuhkoputkien sileän lihaksen relaxoitumiseen. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että pitkävaikutteisen beeta₂-agonisti indakaterolin beeta₂-reseptorien kautta välittyvä agonistinen vaikutus on yli 24 kertaa voimakkaampi kuin sen beeta₁-reseptorivaikutus ja 20 kertaa voimakkaampi kuin sen beeta₃-reseptorien kautta välittyvä vaikutus.

Inhaloidulla indakaterolilla on keuhkoissa paikallinen bronkodilatoiva vaikutus. Indakateroli on ihmisen beeta₂-adrenoreseptorin osittainen agonisti, jonka teho ilmenee jo nanomolaarisilla -pitoisuuksilla. Eristetyissä ihmisen keuhkoputkissa indakaterolin vaikutus alkaa nopeasti ja kestää pitkään.

Vaikka beeta₂-reseptorit ovat vallitsevia adrenoreseptoreja keuhkoputkien sileässä lihaksessa ja beeta₁-reseptorit sydämessä, on ihmisen sydämessä silti myös beeta₂-reseptoreja, joiden osuus kaikista adrenoreseptoreista on 10-50 %. Sydämen beeta₂-reseptorien tarkkaa vaikutusta ei tunneta. Niiden olemassaolon vuoksi on kuitenkin mahdollista, että myös erittäin selektiivisillä beeta₂-agonisteilla saattaa olla sydänvaikutuksia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kerran vuorokaudessa 150 tai 300 mikrogramman annoksina käytettävä Onbrez Breezhaler paransi tasaisesti ja kliinisesti merkittävässä määrin keuhkojen toimintaa (uloshengityksen sekuntikapasiteetti, FEV₁) 24 tunnin ajan useissa kliinisissä farmakodynamiikkaa ja tehoa selvittävässä tutkimuksissa. Vaikutus alkoi nopeasti, 5 minuutin kuluessa inhalaation jälkeen FEV₁-arvot olivat lähtötilanteeseen verrattuna 110-160 ml suuremmat, mikä on verrattavissa nopeavaikutteisen beeta₂-agonisti salbutamolien vaikutukseen annoksella 200 mikrogrammaa ja tilastollisesti merkitsevästi nopeampaa kuin käytettäessä salmeterolin ja flutikasonin yhdistelmää annoksella 50/500 mikrogrammaa. Vakaan tilan FEV₁- arvojen keskimääräinen maksimaalinen paraneminen oli 250-330 ml lähtötilanteeseen verrattuna.

Bronkodilatoiva vaikutus ei riippunut annosteluajankohdasta, aamu tai ilta.

Onbrez Breezhalerin todettiin vähentävän keuhkojen hyperinflaatiota, johtaen sisäänhengityskapasiteetin suurenemiseen sekä rasituksen yhteydessä että levossa, verrattuna lumehoittoon.

Vaikutukset sydämen elektrofysiologiaan

Kaksoissokkoutettussa, lume- ja aktiivi (moksifloksasiini) -kontrolloidussa, 2 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 404 tervettä vapaaehtoista todettiin, että toistuvan annostelun yhteydessä QT_cF-aika piteni keskimäärin enintään 2,66 millisekuntia (90 % luottamusväli 0,55-4,77) annoksella 150 mikrogrammaa, 2,98 millisekuntia (1,02-4,93) annoksella 300 mikrogramman ja 3,34 millisekuntia (0,86-5,82) annoksella 600 mikrogrammaa. Suositelluilla terapeuttisilla annoksilla tai kaksi kertaa suositeltujen enimmäisannosten suuruisilla annoksilla ei siis ole viitteitä QT-ajan pitenemiseen liittyvästä mahdollisesta proarytmisesta vaikutuksesta. Tutkituilla annoksilla ei havaittu yhteyttä QT_c-ajan muutoksen ja lääkeainepitoisuuden välillä.

Arytmioiden kehittymisessä ei havaittu kliinisesti merkittävää eroa Onbrez Breezhaler -ryhmän ja lumehoitoa tai tiotropiumia saaneiden välillä 26 viikon pituisessa kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa, johon otettiin 605 keuhkohtaumatautipotilasta, joita seurattiin 24 tunnin ajan lähtötilanteessa ja enintään kolmeen otteeseen 26 viikon hoitajakson aikana.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliiniseen tutkimusohjelmaan kuului yksi 12 viikon pituinen, kaksi 6 kk pituista (toista jatkettiin 1 vuoteen asti turvallisuuden ja siedettävyyden arvioimiseksi) ja yksi 1 vuoden pituinen satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus potilailla, joilla oli kliinisesti todettu keuhkohtaumatauti. Tutkimuksissa mitattiin keuhkojen toimintaa ja seurattiin erilaisia terveysmuuttujia, kuten hengenahdistusta, pahenemisvaiheita ja terveyteen liittyvää elämänlaatua.

Keuhkojen toiminta

Onbrez Breezhaler paransi keuhkojen toimintaa kliinisesti merkittävässä määrin, kun sitä otettiin kerran vuorokaudessa 150 mikrogramman tai 300 mikrogramman annoksina. 12 viikon kohdalla 150 mikrogramman annos paransi ensisijaista päätemuuttujaa (minimipitoisuuksilla 24 tunnin kuluttua mitattua FEV₁-arvoa) 130-180 ml verrattuna lumehoittoon ($p < 0,001$) ja 60 ml verrattuna salmeteroliin annoksella 50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa ($p < 0,001$). 300 mikrogramman annos paransi kyseistä FEV₁-arvoa 170-180 ml verrattuna lumehoittoon ($p < 0,001$) ja 100 ml verrattuna formoteroliin annoksella 12 mikrogrammana kahdesti vuorokaudessa ($p < 0,001$). Molemmat annokset paransivat kyseistä FEV₁-arvoa 40-50 ml verrattuna avoimeen, kerran vuorokaudessa 18 mikrogramman annoksina otettuun tiotropiumhoitoon (150 mikrogrammaa, $p = 0,004$, 300 mikrogrammaa, $p = 0,01$). Onbrez Breezhalerin 24 tuntia kestävä bronkodilatoiva vaikutus säilyi ensimmäisen annoksen jälkeen koko 1 vuoden hoitajakson ajan, eikä viitteitä tehon heikkenemisestä (takyfylaksian kehittymisestä) havaittu.

Oireiden lievittyminen

Molemmat annokset lievittivät dyspneaindeksillä (Transitional Dyspnoea Index [TDI]) arvioituja hengenahdistusoireita ja paransivat St. George's Respiratory Questionnaire -kyselyllä (SGRQ) mitattua terveydentilaa tilastollisesti merkitsevästi ja kliinisesti merkittävässä määrin verrattuna lumehoittoon. Vaste oli yleensä suurempi kuin aktiiviverrokkihoidon yhteydessä (taulukko 2). Onbrez Breezhaler -hoitoa saaneet potilaat tarvitsivat myös merkitsevästi vähemmän kohtauslääkettä, ja heillä oli enemmän kohtauslääkkeettömiä päiviä kuin lumeryhmässä. Myös niiden päivien prosentuaalinen osuus, jolloin potilailla ei ollut oireita päiväaikaan, suureni merkitsevästi.

Yhdistetty tehoanalyysi 6 kuukauden hoidon jälkeen osoitti, että keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheita esiintyi tilastollisesti merkitsevästi vähemmän kuin lumeryhmässä. Hoidon vertailu lumehoittoon osoitti, että 150 mikrogrammalla esintyvyyssuhde oli 0,68 (95 % luottamusväli [0,47; 0,98]; p -arvo 0,036) ja 300 mikrogrammalla 0,74 (95 % luottamusväli [0,56; 0,96]; p -arvo 0,026).

Tietoa afrikkalaista syntyperää olevien hoidosta on rajallisesti.

Taulukko 2 Oireiden lievittyminen 6 kuukauden hoidolla

Hoito Annos (mikrog.)	Indakateroli 150 x 1	Indakateroli 300 x 1	Tiotropium 18 x 1	Salmeteroli 50 x 2	Formoteroli 12x 2	Lumehoito
Niiden potilaiden osuus (%), joiden dyspneaindeksi (TDI) saavutettiin kliinisesti merkittävä paraneminen[†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Niiden potilaiden osuus (%), joiden terveydentilakyselyssä (SGRQ) saavutettiin kliinisesti merkittävä paraneminen[†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Vuorokaudessa käytettyjen kohtauslääkkeitä määrän väheneminen	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	ea	0,3 ^a 0,4 ^b
Niiden päivien osuus (%), jolloin kohtauslääkettä ei käytetty	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	ea	42 ^a 42 ^b

Tutkimusasetelma, ^a: indakateroli (150 mikrog), salmeteroli tai lumelääke, ^b: indakateroli (150 tai 300 mikrog), tiotropium tai lumelääke, ^c: indakateroli (300 mikrog), formoteroli tai lumelääke
[†] Pienin kliinisesti merkittävä muutos (MCID) on ≥ 1 pisteen muutos TDI:ssä, ja ≥ 4 pisteen muutos SGRQ:ssa
 ea = ei arvioitu 6 kk kohdalla

Lapsipotilaat

Euroopan Lääkeviranomaisen (EMA) ei vaadi toimittamaan kaikkia lapsipotilasryhmiä koskevia tutkimustuloksia Onbrez Breezhalerin keuhkoastmatauti (COPD) –tutkimuksista (ks. kohta 4.2 tietoja käytöstä lapsilla).

5.2 Farmakokinetiikka

Indakateroli on kiraalinen molekyyli, jossa on R-konfiguraatio.

Farmakokineettiset tiedot saatiin useista terveillä vapaaehtoisilla ja keuhkoastmatautipotilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista.

Imeytyminen

Indakaterolin huippupitoisuudet seerumissa saavutettiin noin 15 minuutin kuluttua kerta-annosten tai toistuvien annosten inhaloimisesta (mediaaniaika). Systeeminen indakaterolialtistus suureni annoksen myötä ja suhteessa annokseen annostasolla 150-600 mikrogrammaa. Inhaloidun indakaterolin

absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli keskimäärin 43 %. Systeeminen altistus muodostuu keuhkoista ja suolistosta tapahtuvan imeytymisen seurauksena.

Seerumin indakaterolipitoisuudet suurenivat, kun lääke otettiin toistuvasti kerran vuorokaudessa. Vakaan tila saavutettiin 12-14 päivässä. Kun 150-600 mikrogramman annoksia inhaloitiin kerran vuorokaudessa, indakaterolin keskimääräinen kumuloitumissuhde (24 tunnin AUC-arvo päivänä 14 verrattuna päivään 1) oli 2,9-3,5.

Jakautuminen

Laskimoinfuusion jälkeen indakaterolin jakautumistilavuus oli terminaaliossa eliminaatiovaiheessa 2557 litraa, mikä viittaa siihen, että lääke jakautuu voimakkaasti kudoksiin. *In vitro* -kokeissa 94,1-95,3 % lääkkeestä sitoutui ihmisen seerumin proteiineihin ja 95,1-96,2 % plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Kun radioaktiivisesti leimattua indakaterolia otettiin suun kautta ihmisellä tehdyssä imeytymis-, jakautumis-, metabolia- ja eliminaatiotutkimuksessa, seerumissa tavattiin lähinnä muuttumatonta indakaterolia, joka selitti noin kolmanneksen lääkkeen vuorokausialtistuksesta (24 tunnin AUC). Runsaimmin seerumissa tavattu metaboliitti oli indakaterolin hydroksyloitunut johdannainen. Muita runsaina esiintyneitä metaboliitteja olivat indakaterolin ja hydroksyloituneen indakaterolin fenoli-O-glukuronidit. Lisäksi tavattiin hydroksyloituneen metaboliitin diastereomeeriä, indakaterolin N-glukuronidia ja C- ja N-dealkylaation kautta muodostuneita metaboliitteja.

In vitro -tutkimukset viittasivat siihen, että ainoa indakaterolia fenoli-O-glukuronidiksi metaboloiva UGT-isoentsyymi on UGT1A1. Kun indakaterolia inkuboitiin rekombinanttien CYP1A1-, CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymien kanssa, havaittiin oksidaatiotuotteita. CYP3A4:n todettiin olevan tärkein indakaterolia hydroksyloiva isoentsyymi. *In vitro* -tutkimukset viittasivat myös siihen, että indakateroli on P-gp-kuljettajaproteiinin substraatti. Sen P-gp-affiniteetti on kuitenkin pieni.

Eliminaatio

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa virtsaa kerättiin talteen, todettiin, että yleensä alle 2 % annoksesta erittyi muuttumattomana indakaterolina virtsaan. Indakaterolin munuaispuhdistuma oli keskimäärin 0,46-1,20 l/h. Kun tätä verrataan indakaterolin puhdistumaan seerumista, joka on 23,3 l/h, on selvää, että munuaispuhdistumalla on vain vähäinen merkitys systeemiseen verenkiertoon päässeen indakaterolin eliminaation kannalta (noin 2-5 % systeemisestä puhdistumasta).

Ihmisen imeytymis-, jakautumis-, metabolia- ja eliminaatiotutkimuksessa, jossa indakaterolia annettiin suun kautta, lääkettä erittyi ulosteeseen enemmän kuin virtsaan. Indakateroli erittyi ihmisen ulosteeseen pääasiassa kanta-aineen muodossa (54 % annoksesta) ja vähäisemmässä määrin myös indakaterolin hydroksyloituneina metaboliitteina (23 % annoksesta). Massatasapaino oli täydellinen, ja ≥ 90 % annoksesta erittyi ulosteeseen.

Seerumin indakaterolipitoisuudet pienenevät monivaiheisesti, ja terminaalinen puoliintumisaika oli keskimäärin 45,5-126 tuntia. Toistuvan indakateroliannostelun yhteydessä tapahtuvasta kumuloitumisesta laskettu efektiivinen puoliintumisaika oli 40-52 tuntia. Tämä on yhtäpitävää sen kanssa, että vakaan tilan saavuttamiseen kuluva aika on havaintojen mukaan noin 12-14 vrk.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokinetiikan analyysi osoitti, että iällä (enintään 88-vuotiaat aikuiset), sukupuolella, painolla (32-168 kg) tai rodulla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta indakaterolin farmakokinetiikkaan. Tutkimus ei viitannut siihen, että eri etnisten ryhmien välillä olisi ollut eroja.

Indakaterolin C_{max} - ja AUC-arvoissa ei havaittu oleellisia muutoksia lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, eivätkä nämä potilaat eronneet terveistä verrokeista myöskään proteiineihin sitoutumisen suhteen. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei ole tehty tutkimuksia.

Munuaisten vajaatoimintapotilailla ei tehty tutkimuksia, koska vain hyvin pieni osa kokonais-eliminaatiosta tapahtuu munuaisteitse.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Indakaterolin beeta₂-agonistisesta vaikutuksesta johtuvia kardiovaskulaarisia vaikutuksia olivat koirilla havaitut takykardia, rytmihäiriöt ja sydänlihaskvauriot. Jyrsijöillä todettiin lievää nenäontelon ja kurkunpään ärsytystä. Kaikki nämä löydökset havaittiin altistuksilla, jotka olivat huomattavasti ihmisen odotettavissa olevaa altistusta suuremmat.

Vaikka indakateroli ei vaikuttanut rottien tavallisiin lisääntymistoimintoihin rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa, pieneksi tiineeksi tulleiden F₁ -jälkeläisten osuus tehdyssä peri- ja postnataalisessa rottatutkimuksessa, jossa altistus oli 14-kertainen verrattuna Onbrez Breezhalerilla hoidettuihin ihmisiin. Indakateroli ei ollut alkiotoksinen eikä teratogeeninen rotalla eikä kanilla.

Geenitoksisuustutkimuksissa ei havaittu mutageenisuutta eikä klastogeenisuutta. Karsinogeenisuutta arvioitiin kaksivuotisessa tutkimuksessa rotalla ja 6 kk pituisessa tutkimuksessa siirtogeenisellä hiirellä. Rotalla havaittiin munasarjojen hyvänlaatuisten leiomyomien ja munasarjojen sileän lihaksen paikallisen hyperplasian yleistymistä. Tämä vastasi muilla beeta-2-agonisteilla tehtyjä samankaltaisia havaintoja. Hiirellä ei todettu viitteitä karsinogeenisuudesta. Systeemiset altistukset (AUC), jotka eivät aiheuttaneet mitään haittavaikutuksia (NOAEL-altistus), olivat rotalla vähintään 7 kertaa ja hiirellä vähintään 49 kertaa suuremmat kuin 300 mikrogramman Onbrez Breezhaler -annoksia kerran vuorokaudessa käyttävän ihmisen altistus.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö
Laktoosimonohydraatti

Kapselin kuori
Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto-aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Onbrez Breezhaler -kapselit tulee aina säilyttää läpipainopakkauksessa niiden suojaamiseksi kosteudelta. Kapseli poistetaan pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Onbrez Breezhaler on kerta-annosinhalattori. Inhalattorin runko-osa ja suojuus on valmistettu akryylnitriilibutadieenistyreenistä (ABS). Painikkeet on valmistettu metyylietakrylaatti-ABS:stä. Neulat ja jouset ovat ruostumatonta terästä.

PA/Al/PVC - Al-läpipainopakkaus, sisältäen 10 kovaa kapselia, ja jokaisessa paketissa on muovinen inhalaattori.

Pahvipakkaus, jossa 10 kapselia (1 x 10 kapselin läpipainopakkaus) ja yksi Onbrez Breezhaler -inhalaattori.

Pahvipakkaus, jossa 30 kapselia (3 x 10 kapselin läpipainopakkaus) ja yksi Onbrez Breezhaler -inhalaattori.

Monipakkaus, jossa 2 pakkausta (à 30 kapselia ja 1 inhalaattori).

Monipakkaus, jossa 3 pakkausta (à 30 kapselia ja 1 inhalaattori).




Monipakkaus, jossa 30 pakkausta (à 10 kapselia ja 1 inhalaattori).

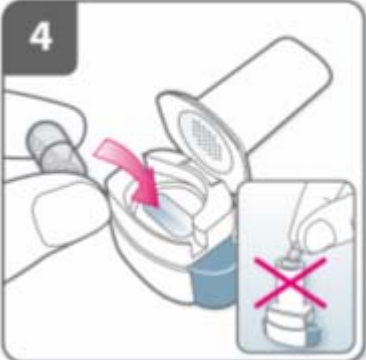

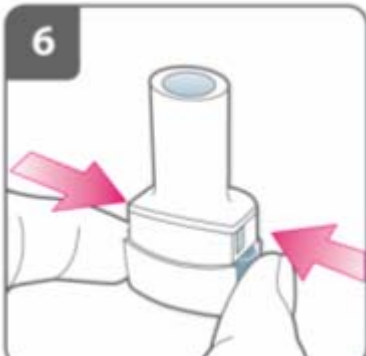
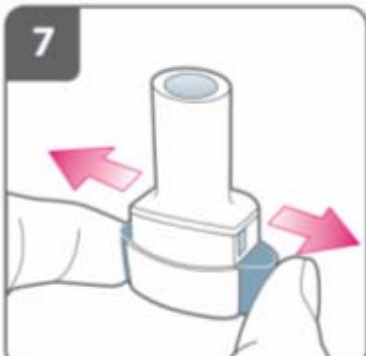

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.


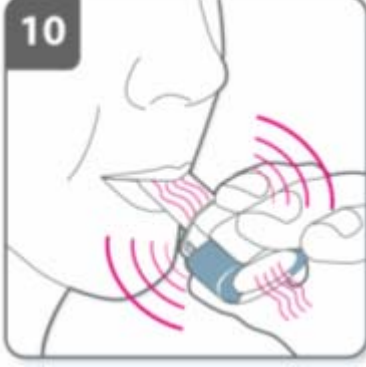
6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet




Potilaan tulee käyttää kunkin pakkauksen mukana toimitettavaa Onbrez Breezhaler -inhalaattoria. Hävitä inhalaattori 30 päivän käytön jälkeen.

Käsittely- ja käyttöohjeet

	<p>Vedä suojus pois.</p>
	<p>Avaa inhalaattori: Ota tukevasti kiinni inhalaattorin alaosasta ja kallista suukappaletta, jolloin inhalaattori avautuu.</p>
	<p>Valmistele kapseli: Ota läpipainopakkauksesta yksi kapseli kuivin käsin juuri ennen käyttöä.</p>

	<p>Aseta kapseli inhalaattoriin: Aseta kapseli inhalaattorin kammioon.</p> <p>Älä koskaan aseta kapselia suoraan suukappaleeseen.</p>
	<p>Sulje inhalaattori: Kuulet naksahduksen, kun inhalaattori on sulkeutunut täysin.</p>
	<p>Lävistä kapseli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pidä inhalaattoria pystyasennossa suukappale ylöspäin. • Lävistä kapseli painamalla molempia sivupainikkeita yhtä aikaa tukevasti toisiaan kohti. Tee tämä vain kerran. • Kuulet naksahduksen, kun neula lävistää kapselin.
	<p>Vapauta sivupainikkeet kokonaan.</p>
	<p>Hengitä ulos: Hengitä ulos niin pitkään kuin voit ennen kuin asetat suukappaleen suuhusi.</p> <p>Älä puhalla suukappaleeseen.</p>

	<p>Inhaloi lääke Varmistaaksesi lääkkeen pääsyn syvälle hengitysteihin toimi seuraavasti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pitele inhalaattoria kuvan mukaisella tavalla. Sivupainikkeiden tulisi osoittaa vasemmalle ja oikealle. Älä paina sivupainikkeita. • Aseta suukappale suuhusi ja sulje huulet tiukasti sen ympärille. • Hengitä sisään nopeasti, mutta tasaisesti ja niin syvään kuin voit.
	<p>Huom: Kun hengität sisään inhalaattorin läpi, kapseli pyörii inhalaattorin kammiossa, jolloin kuuluu suriseva ääni. Suussa tuntuu makea maku, kun lääke kulkeutuu keuhkoihin.</p> <p>Muuta tietoa Joskus pieniä kapselin palasia pääsee suukappaleen verkon läpi suuhun. Jos näin käy, saatat tuntea palasia kielelläsi. Palasten nielemisestä tai hengittämisestä ei ole haittaa. Kapselin repeäminen on todennäköisempää, jos se lävistetään vahingossa useammin kuin kerran (vaihe 6).</p> <p>Jos surisevaa ääntä ei kuulu: Kapseli on saattanut juuttua inhalaattorin kammioon. Jos näin tapahtuu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avaa inhalaattori ja irrota kapseli varovasti koputtamalla inhalaattorin pohjaan. Älä paina sivupainikkeita. • Inhaloi lääke uudelleen toistamalla vaiheet 8 ja 9.

	<p>Pidätä hengitystä: Kun olet inhaloinut lääkkeen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pidätä hengitystäsi vähintään 5-10 sekunnin ajan tai niin kauan kuin se tuntuu kohtuulliselta samalla, kun otat inhalaattorin pois suustasi. • Hengitä sitten ulos. • Avaa inhalaattori ja katso, onko kapseliin jäänyt jauhetta. <p>Jos kapseliin on jäänyt jauhetta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sulje inhalaattori. • Toista vaiheet 8, 9, 10 ja 11. <p>Useimmat potilaat pystyvät tyhjentämään kapselin 1-2 inhalaatiokerralla.</p> <p>Muuta tietoa Joillakuilla voi esiintyä yskää pian lääkkeen inhaloinnin jälkeen. Siitä ei tarvitse huolestua. Jos kapseli on tyhjä, olet saanut riittävän lääkeannoksen.</p>
	<p>Lääkkeenoton jälkeen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avaa inhalaattori uudelleen ja poista tyhjä kapseli kallistamalla inhalaattoria niin, että kapseli putoaa ulos. Hävitä tyhjä kapseli talousjätteen mukana. • Sulje inhalaattori ja aseta suojus takaisin paikoilleen. <p>Älä säilytä kapseleita Onbrez Breezhaler -inhalaattorissa.</p>
	<p>Laita merkintä annoskalenteriin: Pakkauksen sisällä on annoskalenteri. Lääkkeenoton jälkeen laita merkintä kyseisen päivän kohdalle, jos tämä helpottaa seuraavan lääkkeenottoajankohdan muistamista.</p>

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/593/006-010

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMIS-
PÄIVÄMÄÄRÄ**

30.11.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**

- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

• MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

• EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Myyntiluvan haltijan on varmistettava ennen valmisteen markkinoille tuontia, että lääkärit joiden oletetaan määräävän/käyttävän Onbrez Breezhaler-valmistetta, ja apteekkihenkilökunnalle, toimitetaan informaatiokortti, joka sisältää seuraavia elementtejä:

- Käyttöaihe on hengitystieobstruktion bronkodilatoivaan ylläpitohoitoon keuhkohtaumatautia (COPD) sairastavilla aikuispotilailla.
- Onbrez Breezhaler -valmistetta ei pidä käyttää astman hoitoon, sillä Onbrez Breezhalerin pitkäaikaisesta käytöstä astmapotilailla ei ole tietoa.
- Suositusannos on yhden 150 mikrogramman kapselin sisältö inhaloituna kerran vuorokaudessa Onbrez Breezhaler -inhalaattorilla. Annosta tulee suurentaa vain lääkärin ohjeen mukaan.

Kaikissa materiaaleissa tulee olla viittaus valmisteyhteenvedon täydellisiin lääkkeen määrämistietoihin.

• MUUT EHDOT

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksen modulissa 1.8.1. kuvattu lääketurvajärjestelmä, versio 8.0, on olemassa ja toiminnassa ennen valmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin valmiste on markkinoilla.

Riskinhallintasuunnitelma:

Myyntiluvan haltija sitoutuu suorittamaan myyntilupahakemuksen riskinhallintasuunnitelman versiossa 4 (moduulissa 1.8.2., 23 syyskuuta 2009), esitettyjä tutkimuksia ja täydentäviä lääketurvatoimintasuunnitelman mukaisia lääketurvatoimia sekä ihmislääkekomitean (CHMP) kanssa sovittuja riskinhallintasuunnitelman päivityksiä.

CHMP:n ihmislääkeohjeen riskinhallintajärjestelmät mukaisesti päivitetty riskinhallintasuunnitelma tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan turvallisuuskatsauksen (PSUR) yhteydessä.

Lisäksi päivitetty riskinhallintasuunnitelma tulee toimittaa

- Kun uutta tietoa, jolla voi olla vaikutusta olemassa olevaan turvallisuusprofiiliin, lääketurvatoimintasuunnitelmaan tai riskin hallintatoimenpiteisiin on saatavilla.
- 60 päivän kuluessa tärkeän lääketurvatoimintaan tai riskinhallintaan liittyvän välivaiheen saavuttamisesta.
- EMEA:n pyynnöstä.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onbrez Breezhaler 150 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova
Indakateroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää indakaterolimaleaattia vastaten 150 mikrogrammaa indakaterolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia (ks. lisätiedot pakkausselosteesta) ja liivatetta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kapselia + 1 inhalaattori
30 kapselia + 1 inhalaattori

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Inhalaatioon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Käytetään vain pakkauksessa olevan inhalaattorin kanssa.
Älä niele kapseleita.
Avaa pakkaus nostamalla tästä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/593/001

10 kapselia + 1 inhalaattori

EU/1/09/593/002

30 kapselia + 1 inhalaattori

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Onbrez Breezhaler 150

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (JOSSA MYÖS BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onbrez Breezhaler 150 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova
Indakateroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää indakaterolimaleaattia vastaten 150 mikrogrammaa indakaterolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia (ks. lisätiedot pakkausselosteesta) ja liivatetta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kapselia + 2 inhalaattoria
90 kapselia + 3 inhalaattoria
300 kapselia + 30 inhalaattoria

Monipakkaus, jossa 2 pakkausta (à 30 kapselia ja 1 inhalaattori).
Monipakkaus, jossa 3 pakkausta (à 30 kapselia ja 1 inhalaattori).
Monipakkaus, jossa 30 pakkausta (à 10 kapselia ja 1 inhalaattori).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Inhalaatioon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Käytetään vain pakkauksessa olevan inhalaattorin kanssa.
Älä niele kapseleita.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/593/003	60 kapselia + 2 inhalaattoria
EU/1/09/593/004	90 kapselia + 3 inhalaattoria
EU/1/09/593/005	300 kapselia + 30 inhalaattoria

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Onbrez Breezhaler 150

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onbrez Breezhaler 150 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova
Indakateroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää indakaterolimaleaattia vastaten 150 mikrogrammaa indakaterolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia (ks. lisätiedot pakkausselosteesta) ja liivatetta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kapselia
30 kapselia

Kuuluu monipakkaukseen, jossa 2 pakkausta (à 30 kapselia ja 1 inhalaattori).
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 3 pakkausta (à 30 kapselia ja 1 inhalaattori).
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 30 pakkausta (à 10 kapselia ja 1 inhalaattori).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Inhalaatioon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Käytetään vain pakkauksessa olevan inhalaattorin kanssa.
Älä niele kapseleita.
Avaa pakkaus nostamalla tästä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/593/003	60 kapselia + 2 inhalaattoria
EU/1/09/593/004	90 kapselia + 3 inhalaattoria
EU/1/09/593/005	300 kapselia + 30 inhalaattoria

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Onbrez Breezhaler 150

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**YKSIKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUKSEN JA MONIPAKKAUKSEN
VÄLIPAKKAUKSEN SISÄKANNET**

1. MUUTA

Ks. tiedot ja kuvat Onbrez Breezhalerin käytöstä pakkausselosteesta.

Aloituspäivä

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onbrez Breezhaler 150 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova
Indakateroli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Vain inhalaatioon. Ei saa niellä.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onbrez Breezhaler 300 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova
Indakateroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää indakaterolimaleaattia vastaten 300 mikrogrammaa indakaterolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia (ks. lisätiedot pakkausselosteesta) ja liivatetta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kapselia + 1 inhalaattori
30 kapselia + 1 inhalaattori

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Inhalaatioon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Käytetään vain pakkauksessa olevan inhalaattorin kanssa.
Älä niele kapseleita.
Avaa pakkaus nostamalla tästä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/593/006

10 kapselia + 1 inhalaattori

EU/1/09/593/007

30 kapselia + 1 inhalaattori

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Onbrez Breezhaler 300

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (JOSSA MYÖS BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onbrez Breezhaler 300 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova
Indakateroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää indakaterolimaleaattia vastaten 300 mikrogrammaa indakaterolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia (ks. lisätiedot pakkausselosteesta) ja liivatetta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kapselia + 2 inhalaattoria
90 kapselia + 3 inhalaattoria
300 kapselia + 30 inhalaattoria

Monipakkaus, jossa 2 pakkausta (à 30 kapselia ja 1 inhalaattori).
Monipakkaus, jossa 3 pakkausta (à 30 kapselia ja 1 inhalaattori).
Monipakkaus, jossa 30 pakkausta (à 10 kapselia ja 1 inhalaattori).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Inhalaatioon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Käytetään vain pakkauksessa olevan inhalaattorin kanssa.
Älä niele kapseleita.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/593/008	60 kapselia + 2 inhalaattoria
EU/1/09/593/009	90 kapselia + 3 inhalaattoria
EU/1/09/593/010	300 kapselia + 30 inhalaattoria

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Onbrez Breezhaler 300

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onbrez Breezhaler 300 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova
Indakateroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää indakaterolimaleaattia vastaten 300 mikrogrammaa indakaterolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia (ks. lisätiedot pakkausselosteesta) ja liivatetta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kapselia
30 kapselia

Kuuluu monipakkaukseen, jossa 2 pakkausta (à 30 kapselia ja 1 inhalaattori).
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 3 pakkausta (à 30 kapselia ja 1 inhalaattori).
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 30 pakkausta (à 10 kapselia ja 1 inhalaattori).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Inhalaatioon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Käytetään vain pakkauksessa olevan inhalaattorin kanssa.
Älä niele kapseleita.
Avaa pakkaus nostamalla tästä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/593/008	60 kapselia + 2 inhalaattoria
EU/1/09/593/009	90 kapselia + 3 inhalaattoria
EU/1/09/593/010	300 kapselia + 30 inhalaattoria

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Onbrez Breezhaler 300

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUKSEN JA MONIPAKKAUKSEN
VÄLIPAKKAUKSEN SISÄKANNET**

1. MUUTA

Ks. tiedot ja kuvat Onbrez Breezhalerin käytöstä pakkausselosteesta.

Aloituspäivä

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onbrez Breezhaler 300 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova
Indakateroli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Vain inhalaatioon. Ei saa niellä.

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Onbrez Breezhaler 150 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova **Onbrez Breezhaler 300 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova** Indakaterolimaleaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Onbrez Breezhaler on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Onbrez Breezhaleria
3. Miten Onbrez Breezhaleria käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Onbrez Breezhalerin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ ONBREZ BREEZHALER ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Mitä Onbrez Breezhaler on

Onbrez Breezhalerin vaikuttava aine, indakateroli, kuuluu keuhkoputkia laajentavien eli bronkodilatoivien lääkkeiden ryhmään. Se hengitetään keuhkoihin, joissa se rentouttaa pienten ilmäteiden seinämäliahaksia. Tällöin hengitystiet laajenevat ja on helpompi saada ilmaa sisään ja ulos

Mihin Onbrez Breezhaleria käytetään

Onbrez Breezhaler on tarkoitettu aikuisille, joilla on keuhkohtaumataudista johtuvia hengitysvaikeuksia. Se helpottaa hengittämistä ja vähentää keuhkohtaumataudin vaikutuksia.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT ONBREZ BREEZHALERIA

Noudata kaikkia lääkärin antamia ohjeita huolellisesti. Ne saattavat erota tässä selosteessa annettavista yleisohjeista.

Älä käytä Onbrez Breezhaleria

- jos olet allerginen (yliherkkä) indakaterolille, laktoosille tai liivateelle.

Jos tämä koskee sinua, **kerro asiasta lääkärille äläkä ota Onbrez Breezhaleria**. Jos epäilet olevasi allerginen, kysy neuvoa lääkäriltä.

Ole erityisen varovainen Onbrez Breezhalerin suhteen

- jos sinulla on astma (jolloin Onbrez Breezhaleria ei pidä käyttää).
- jos sinulla on sydänvaivoja.
- jos sinulla on epilepsia.
- jos sinulla on kilpirauhasvaivoja (tyreotoksikoosi eli kilpirauhasen liikatoiminta).
- jos sinulla on diabetes.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai olet epävarma, **kerro asiasta lääkärille ennen Onbrez Breezhalerin käyttöä**.

Onbrez Breezhaler -hoitoa **ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille**.

Onbrez Breezhaler -hoidon aikana:

- **Lopeta lääkkeen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriisi**, jos sinulle kehittyy rintapuristusta, yskää, hengityksen vinkumista tai hengenahdistusta heti lääkkeen ottamisen jälkeen. Nämä voivat olla keuhkoputkien supistumisen eli bronkospasmin oireita.
- **Kerro heti lääkärillesi**, jos keuhkohtaumataudin oireet (hengenahdistus, hengityksen vinkuminen, yskä) eivät parane tai pahenevat.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Kerro lääkärille etenkin, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- Onbrez Breezhalerin kaltaisia lääkkeitä hengitystieoireisiin. Haittavaikutuksia voi esiintyä tavanomaista enemmän.
- beetasalpaajia, joita käytetään kohonneen verenpaineen tai sydänvaivojen hoitoon (esim. propranololi) tai glaukooman eli ns. silmänpainetaudin hoitoon (esim. timololi).
- veren kaliumpitoisuutta pienentäviä lääkkeitä. Tällaisia ovat esimerkiksi
 - o steroidit (esim. prednisoloni),
 - o kohonneen verenpaineen hoitoon käytettävät diureetit (nesteenoitoilääkkeet), kuten hydroklooritiatsidi,
 - o hengitysvaikeuksien hoitoon käytettävät lääkkeet kuten teofylliini.

Onbrez Breezhalerin käyttö ruuan ja juoman kanssa

Onbrez Breezhaler voidaan inhaloida milloin tahansa ennen aterioita ja juomista tai niiden jälkeen.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille ennen Onbrez Breezhalerin käyttöä, jos olet tai epäilet olevasi raskaana tai imetät. Älä käytä Onbrez Breezhaleria, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

On epätodennäköistä, että Onbrez Breezhaler vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

3. MITEN ONBREZ BREEZHALERIA KÄYTETÄÄN

Käytä Onbrez Breezhaleria juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Onbrez Breezhalerin annostus

- Tavanomainen annos on yhden kapselin sisältö vuorokaudessa. Lääke hengitetään keuhkoihin eli inhaloidaan. Lääkäri voi kehottaa sinua käyttämään joko 150 mikrogramman tai 300 mikrogramman kapseleita voinnistasi ja hoitovasteestasi riippuen. Älä ylitä lääkärin määräämää annosta.
- Inhaloi lääke samaan aikaan joka päivä, vaikutus kestää 24 tuntia. Näin elimistössä on koko ajan riittävästi hengitystä helpottavaa lääkettä sekä päivällä että yöllä. Myös lääkkeen ottaminen on helpompi muistaa.

Miten Onbrez Breezhaleria käytetään

- Pakkauksessa on inhalaattori ja läpipainopakkauksiin pakattuja kapseleita, joihin lääke on pakattu inhalaatiojauheen muodossa. Onbrez Breezhaler -inhalaattoria käytetään kapselin sisältämän lääkkeen inhaloimiseen.
- Ota aina kapselit pakkauksessa olevan Onbrez Breezhaler -inhalaattorin avulla. Poista kapselit läpipainopakkauksesta vasta juuri ennen niiden käyttöä.

- Kun aloitat uuden pakkauksen, ota samalla käyttöösi pakkauksessa oleva uusi Onbrez Breezhaler -inhalaattori.
- Hävitä inhalaattori 30 päivän käytön jälkeen.
- Älä niele kapseleita.
- **Tutustu tämän pakkausselosteen lopussa oleviin ohjeisiin, joissa kerrotaan tarkemmin inhalaattorin käytöstä.**

Jos käytät enemmän Onbrez Breezhaleria kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteys lääkäriin tai hakeudu lähimpään päivystykseen, jos olet ottanut liikaa Onbrez Breezhaleria tai jos joku muu on ottanut kapseleitasi. Näytä Onbrez Breezhaler -pakkaus. Lääkärihoito voi olla tarpeen.

Jos unohtat käyttää Onbrez Breezhaleria

Jos unohtat inhaloita annoksen, inhaloi seuraavana päivänä yksi annos tavanomaiseen aikaan. Älä inhaloita kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Onbrez Breezhaler -hoidon kesto

- Jatka Onbrez Breezhaler -hoitoa niin kauan kuin lääkäri määrää.
- Keuhkohtaumatauti on pitkäaikaissairaus, ja Onbrez Breezhaleria tulee käyttää **päivittäin** eikä vain hengitysvaikeuksien tai muiden oireiden ilmetessä.

Jos sinulla on kysymyksiä Onbrez Breezhaler -hoidon kestosta, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Onbrez Breezhaler:kin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

- hyvin yleiset: yli 1 potilaalla 10:stä
- yleiset: 1-10 potilaalla 100:sta
- melko harvinaiset: 1-10 potilaalla 1 000:sta
- harvinaiset: 1-10 potilaalla 10 000:sta
- hyvin harvinaiset: alle 1 potilaalla 10 000:sta
- yleisyys tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

Jotkin haittavaikutukset saattavat olla vakavia. Ota välittömästi yhteys lääkäriisi

- jos sinulla on puristavaa rintakipua tai epäsäännöllinen sydämen rytmi.
- jos verensokeriarvosi suurenevät (diabetes eli sokeritauti). Mahdollisia oireita ovat väsymys, voimakas jano ja nälkä (ilman painon nousua) ja epätavallisen runsas virtsaneritys.

Muita haittavaikutuksia voivat olla:

Yleiset haittavaikutukset

- kipu ja painontunne poskissa ja otsassa (nenän sivuonteloiden tulehdus)
- nuha
- yskä
- kurkkukipu
- päänsärky
- flunssankaltaiset oireet. Tällöin esiintyy yhtä aikaa joko kaikkia tai useimpia seuraavista: kurkkukipua, nuhaa, nenän tukkoisuutta, aivastelua, yskää ja päänsärkyä.
- lihaskrampit
- hengitysvaikeudet, samaan tapaan kuin keuhkoputkitulehduksen yhteydessä
- käsien, nilkkojen ja jalkaterien turvotus

Melko harvinaiset haittavaikutukset

- kihelmöinti tai puutuminen
- rintakipu

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Joillakuilla voi esiintyä yskää pian lääkkeen inhaloinnin jälkeen. Yskä on keuhkohtaumataudin yleinen oire. Jos sinulla on yskää pian lääkkeen inhaloimisen jälkeen, siitä ei tarvitse huolestua. Tarkista inhalaattorista, että kapseli on tyhjä ja olet saanut koko lääkeannoksen. Jos kapseli on tyhjä, aihetta huoleen ei ole. Jos kapselissa on vielä lääkettä, inhaloi sitä uudestaan ohjeiden mukaan.

5. ONBREZ BREEZHALERIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

Älä käytä Onbrez Breezhaleria, jos huomaat, että pakkaus on vahingoittunut tai näyttää avatulta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Onbrez Breezhaler sisältää

- Yksi 150 mikrogramman Onbrez Breezhaler -kapseli sisältää 150 mikrogrammaa indakaterolia indakaterolimaleaattina. Muut aineet ovat laktoosi ja liivate.
- Yksi 300 mikrogramman Onbrez Breezhaler -kapseli sisältää 300 mikrogrammaa indakaterolia indakaterolimaleaattina. Muut aineet ovat laktoosi ja liivate.

Onbrez Breezhalerin kuvaus ja pakkauskoot

Pakkauksessa on inhalaattori ja läpipainopakkauksiin pakattuja kapseleita. Kapselit ovat läpinäkyviä ja värittömiä ja sisältävät valkoista jauhetta.

- 150 mikrogramman Onbrez Breezhaler -kapselit ovat kirkkaita ja värittömiä. Niissä on **musta** vaakaviiva, jonka yläpuolelle on painettu **musta** valmistekoodi “**IDL 150**” ja alapuolelle **musta** yhtiön logo (ℓ).
- 300 mikrogramman Onbrez Breezhaler -kapselit ovat kirkkaita ja värittömiä. Niissä on **sininen** vaakaviiva, jonka yläpuolelle on painettu **sininen** valmistekoodi “**IDL 300**” ja alapuolelle **sininen** yhtiön logo (ℓ).

Saatavilla on seuraavat pakkauskoot:

Pahvipakkaus, jossa 10 kapselia (1 x 10 kapselin läpipainopakkaus) ja 1 inhalaattori.

Pahvipakkaus, jossa 30 kapselia (3 x 10 kapselin läpipainopakkaus) ja 1 inhalaattori.

Monipakkaus, jossa 2 pakkausta (à 30 kapselia ja 1 inhalaattori).

Monipakkaus, jossa 3 pakkausta (à 30 kapselia ja 1 inhalaattori).

Monipakkaus, jossa 30 pakkausta (à 10 kapselia ja 1 inhalaattori).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

ONBREZ BREEZHALER -INHALAATTORIN KÄYTTÖOHJEET

Lue nämä ohjeet huolellisesti. Niissä kerrotaan, miten Onbrez Breezhaler -inhalaattoria käytetään ja käsitellään.

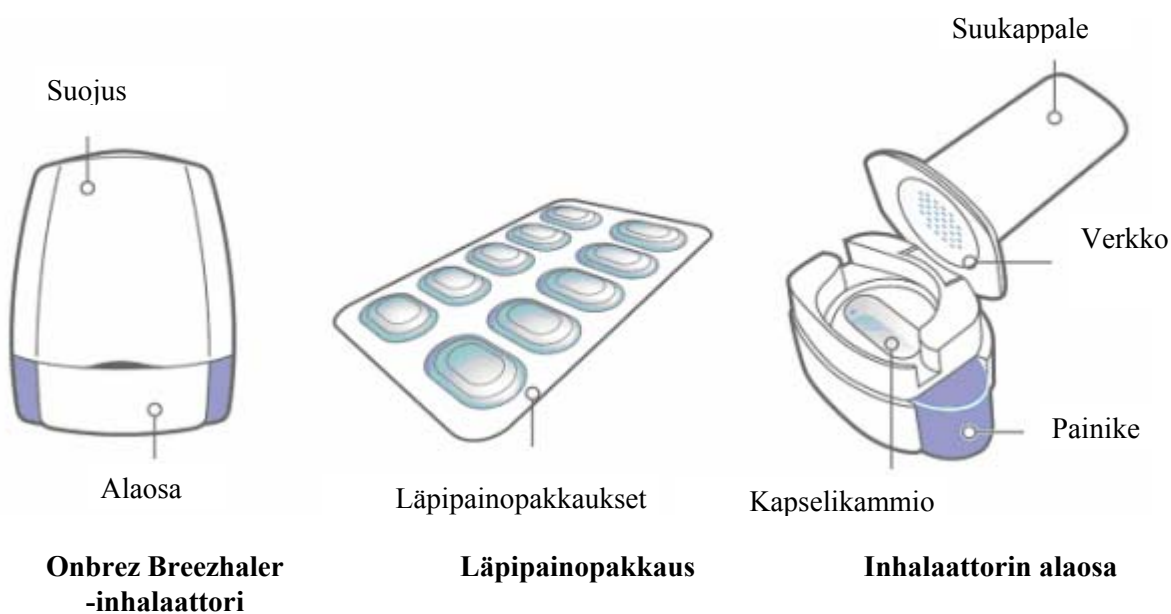
- **Käytä aina tässä pakkauksessa olevaa Onbrez Breezhaler -inhalaattoria.** Älä ota Onbrez Breezhaler -kapseleita muilla inhalaattoreilla äläkä myöskään käytä Onbrez Breezhaler -inhalaattoria muiden lääkekapselien ottamiseen.
- Kun aloitat uuden pakkauksen käytön, siirry samalla heti käyttämään kyseisessä pakkauksessa olevaa uutta Onbrez Breezhaler -inhalaattoria.
- Hävitä inhalaattori 30 päivän käytön jälkeen.
- Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista.
- **Älä niele kapseleita.** Niissä oleva jauhe on tarkoitettu inhaloitavaksi hengitysteihin.

Onbrez Breezhaler -pakkauksen sisältö

Yksi Onbrez Breezhaler -pakkaus sisältää

- yhden Onbrez Breezhaler -inhalaattorin
- yhden tai useampia läpipainopakkauksia, joissa on inhalaattorin avulla otettavia Onbrez Breezhaler -kapseleita.

Onbrez Breezhaler -inhalaattoria käytetään Onbrez Breezhaler -kapselin sisältämän lääkkeen inhaloimiseen.



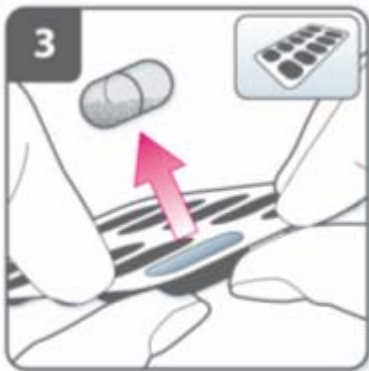
Inhalaattorin käyttö



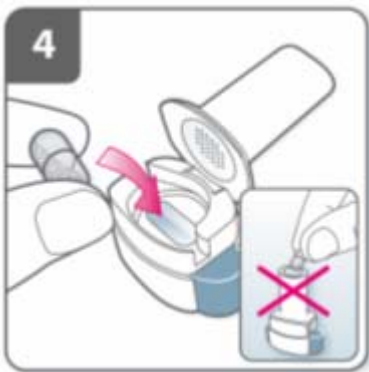
Vedä suojus pois.

**Avaa inhalaattori:**

Ota tukevasti kiinni inhalaattorin alaosasta ja kallista suukappaletta, jolloin inhalaattori avautuu.

**Valmistele kapseli:**

Ota läpipainopakkauksesta yksi kapseli kuivin käsin **juuri** ennen käyttöä.

**Aseta kapseli inhalaattoriin:**

Aseta kapseli inhalaattorin kammioon.

Älä koskaan aseta kapselia suoraan suukappaleeseen.

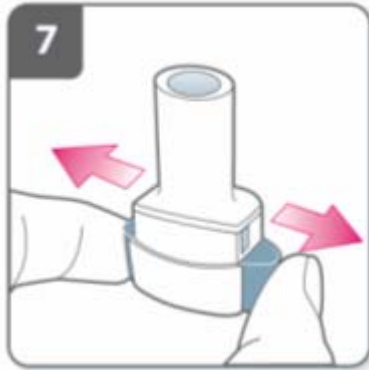
**Sulje inhalaattori:**

Kuulet naksahduksen, kun inhalaattori on sulkeutunut täysin.

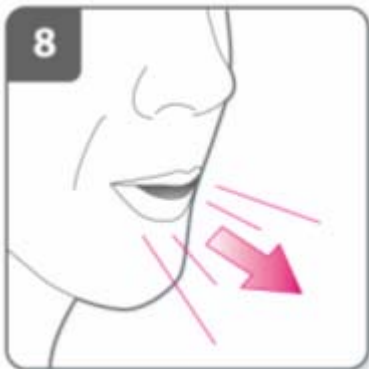


Lävistä kapseli:

- Pidä inhalaattoria pystyasennossa suukappale ylöspäin.
- Lävistä kapseli painamalla molempia sivupainikkeita tukevasti ja yhtä aikaa toisiaan kohti. **Tee tämä vain kerran.**
- Kuulet naksahduksen, kun neula lävistää kapselin.



Vapauta sivupainikkeet kokonaan.



Hengitä ulos:

Hengitä ulos niin pitkään kuin voit ennen kuin asetat suukappaleen suuhusi.

Älä puhalla suukappaleeseen.



Inhaloi lääke:

Varmistaaksesi lääkkeen pääsyn syvälle hengitysteihin toimi seuraavasti:

- Pitele inhalaattoria kuvan mukaisella tavalla. Sivupainikkeiden tulisi osoittaa vasemmalle ja oikealle. Älä paina sivupainikkeita.
- Aseta suukappale suuhusi ja sulje huulet tiukasti sen ympärille.
- Hengitä sisään nopeasti, mutta tasaisesti ja niin syvään kuin voit.



Huom.

Kun hengität sisään inhalaattorin läpi, kapseli pyörii inhalaattorin kammiossa, jolloin kuuluu suriseva ääni. Suussa tuntuu makea maku, kun lääke kulkeutuu keuhkoihin.

Muuta tietoa

Joskus pieniä kapselin palasia pääsee suukappaleen verkon läpi suuhun. Jos näin käy, saatat tuntea palasia kielelläsi. Palasten nielemisestä tai hengittämisestä ei ole haittaa. Kapselin repeäminen on todennäköisempää, jos se lävistetään vahingossa useammin kuin kerran (vaihe 6).

Jos surisevaa ääntä ei kuulu:

Kapseli on saattanut juuttua inhalaattorin kammioon. Jos näin tapahtuu:

- Avaa inhalaattori ja irrota kapseli varovasti koputtamalla inhalaattorin pohjaan. Älä paina sivupainikkeita.
- Inhaloi lääke uudelleen toistamalla vaiheet 8 ja 9.



Pidätä hengitystä:

Kun olet inhaloinut lääkkeen:

- Pidätä hengitystäsi vähintään 5-10 sekunnin ajan tai niin kauan kuin se tuntuu kohtuulliselta samalla, kun otat inhalaattorin pois suustasi.
- Hengitä sitten ulos.
- Avaa inhalaattori ja katso, onko kapseliin jäänyt jauhetta.

Jos kapseliin on jäänyt jauhetta:

- Sulje inhalaattori.
- Toista vaiheet 8, 9, 10 ja 11.

Useimmat potilaat pystyvät tyhjentämään kapselin 1-2 inhalaatiokerralla.

Muuta tietoa

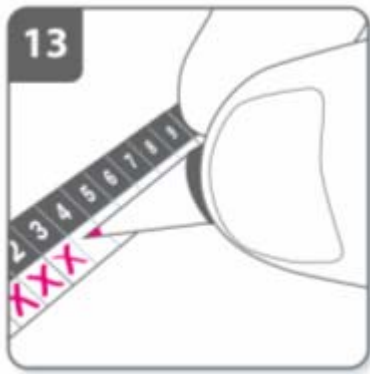
Joillakuilla voi esiintyä yskää pian lääkkeen inhaloinnin jälkeen. Siitä ei tarvitse huolestua. Jos kapseli on tyhjä, olet saanut riittävän lääkeannoksen.



Lääkkeenoton jälkeen:

- Avaa suukappale uudelleen ja poista tyhjä kapseli kallistamalla inhalaattoria niin, että kapseli putoaa ulos. Hävitä tyhjä kapseli talousjätteen mukana.
- Sulje inhalaattori ja aseta korkki takaisin paikoilleen.

Älä säilytä kapsелеita Onbrez Breezhaler -inhalaattorissa.



Laita merkintä annoskalenteriin:

Pakkauksen sisällä on annoskalenteri. Lääkeoton jälkeen laita merkintä kyseisen päivän kohdalle, jos tämä helpottaa seuraavan lääkkeenottoajankohdan muistamista.

MUISTA:

- **Älä niele Onbrez Breezhaler -kapseleita.**
- **Käytä aina tässä pakkauksessa olevaa Onbrez Breezhaler -inhalaattoria.**
- Onbrez Breezhaler -kapselit tulee aina säilyttää läpipainopakkauksessa. Kapseli poistetaan pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.
- Älä koskaan aseta Onbrez Breezhaler -kapselia suoraan Onbrez Breezhaler -inhalaattorin suukappaleeseen.
- Sivupainikkeita saa painaa vain yhden kerran.
- Älä koskaan puhalla Onbrez Breezhaler -inhalaattorin suukappaleeseen.
- Vapauta aina painikkeet ennen kuin inhaloit lääkkeen.
- Onbrez Breezhaler -inhalaattoria ei saa pestä vedellä, vaan se tulee pitää kuivana. Ks. “Inhalaattorin puhdistus”.
- Älä pura Onbrez Breezhaler -inhalaattoria osiin.
- Käytä aina uuden Onbrez Breezhaler -pakkauksen mukana saamaasi uutta Onbrez Breezhaler -inhalaattoria. Hävitä inhalaattori 30 päivän käytön jälkeen.
- Älä säilytä kapseleita Onbrez Breezhaler -inhalaattorissa.
- Säilytä aina Onbrez Breezhaler -inhalaattori ja Onbrez Breezhaler -kapselit kuivassa paikassa.

Inhalaattorin puhdistus

Puhdista inhalaattori kerran viikossa.

- Pyyhi suukappale sisä- ja ulkopuolelta jauhejäämien poistamiseksi. Käytä puhdasta, nukkaamatonta kangasta.
- Älä pese inhalaattoria vedellä, vaan pidä se kuivana.
- Älä pura inhalaattoria osiin.