

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xoterna Breezhaler 85 mikrogrammaa/43 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, kovat kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 143 mikrogrammaa indakaterolimaleaattia, joka vastaa 110 mikrogrammaa indakaterolia, ja 63 mikrogrammaa glykopyrrooniumbromidia, joka vastaa 50 mikrogrammaa glykopyrrooniumia (indakaterol./glykopyrroonium.).

Jokainen inhalaattorista saatava annos (annos, joka vapautuu inhalaattorin suukappaleesta) sisältää 110 µg indakaterolimaleaattia, joka vastaa 85 µg indakaterolia, ja 54 µg glykopyrrooniumbromidia, joka vastaa 43 µg glykopyrrooniumia.

### Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 23,5 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, kova kapseli (inhalaatiojauhe).

Läpinäkyvät kapselit, joiden kansiosa on keltainen ja runko luonnostaan kirkas, ja jotka sisältävät valkoista tai lähes valkoista jauhetta. Runko-osaan on sinisellä painettu tuotekoodi ”IGP110.50” kahden sinisen viivan alle ja kansiosaan on mustalla painettu yrityksen logo (b).

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Xoterna Breezhaler on tarkoitettu oireita lievittäväksi bronkodilatoivaksi ylläpitohoidoksi aikuispotilaiden keuhkohtaumataudissa (COPD).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suositusannos on yhden kapselin sisältö inhaloituna kerran vuorokaudessa Xoterna Breezhaler -inhalaattorilla.

Xoterna Breezhaler -valmistetta suositellaan otettavaksi aina samaan aikaan päivästä joka päivä. Jos annos jää väliin, se on otettava mahdollisimman pian saman päivän kuluessa. Potilaita on neuvottava ottamaan enintään yksi annos vuorokaudessa.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Xoterna Breezhaler -valmistetta voidaan käyttää suositusannoksella iäkkäille potilaille (75-vuotiaille ja vanhemmille).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Xoterna Breezhaler -valmistetta voidaan käyttää suositusannoksella potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus, tätä lääkettä tulee käyttää vain, jos odotettavissa oleva hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin hoidosta mahdollisesti aiheutuva riski (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat voivat käyttää Xoterna Breezhaler -valmistetta tavanomaisin suositusannoksina. Tietoa Xoterna Breezhaler -valmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole, joten näiden potilaiden osalta on syytä varovaisuuteen (ks. kohta 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Xoterna Breezhaler -valmistetta pediatrialle potilaille (alle 18-vuotiaille) keuhkohtaumataudin hoitoon. Xoterna Breezhaler -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Vain inhalaatioon. Kapseleita ei saa niellä.

Kapselit pitää aina ottaa Xoterna Breezhaler -inhalaattoria käyttäen (ks. kohta 6.6). Annostelussa on aina käytettävä jokaisen uuden pakkauksen mukana toimitettavaa inhalaattoria.

Potilaita pitää neuvota lääkevalmisteen oikeasta käyttötavasta. Jos potilaan hengittäminen ei helpotu, häneltä on varmistettava, ettei hän niele lääkevalmistetta inhaloimalla sijaan.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet ennen lääkkeen antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Xoterna Breezhaler -valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti muiden pitkävaikutteisia beeta-agonisteja tai pitkävaikutteisia muskariinireseptorin antagonisteja sisältävien lääkevalmisteiden, eli samoihin farmakoterapeuttisiin ryhmiin Xoterna Breezhaler -valmisteen sisältämien vaikuttavien aineiden kanssa kuuluvien lääkkeiden, kanssa (ks. kohta 4.5).

### Astma

Xoterna Breezhaler -valmistetta ei pidä käyttää astman hoitoon, sillä tietoja tämän käyttöaiheen osalta ei ole.

Pitkävaikutteiset beeta<sub>2</sub>-agonistit saattavat lisätä astmaan liittyvien vakavien haittatapahtumien riskiä, mukaan lukien astmaan liittyvä kuolema, kun niitä käytetään astman hoitoon.

### Ei akuuttihoitoon

Xoterna Breezhaler -valmistetta ei ole tarkoitettu akuuttien bronkospasmijaksojen ensihoitoon.

### Yliherkkyys

Indakaterolin tai glykopyrroniumin, eli Xoterna Breezhaler -valmisteen vaikuttavien aineiden annostelun jälkeisiä välittömiä yliherkkyysreaktioita on raportoitu. Jos allergiseen reaktioon viittaavia merkkejä ilmenee, etenkin angioedeemaa (hengitys- tai nielemisvaikeuksia; kielen, huulten tai kasvojen turpoamista), urtikariaa tai ihottumaa, on hoito välittömästi lopetettava ja muu, vaihtoehtoinen lääkitys aloitettava.

### Paradoksaalinen bronkospasmi

Xoterna Breezhaler -valmisteen anto voi johtaa paradoksaaliseen bronkospasmiin, joka voi olla hengenvaarallinen. Jos potilaalle kehittyy paradoksaalinen bronkospasmi, hoito on lopetettava heti ja sen sijasta on aloitettava muu käypä hoito.

### Glykopyrrooniumiin liittyvät antikolinergiset vaikutukset

#### *Ahdaskulmaglaukooma*

Tietoja ahdaskulmaglaukoomaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole, joten näiden potilaiden hoidossa Xoterna Breezhaler -valmistetta on käytettävä varoen.

Potilaille on kerrottava akuutin ahdaskulmaglaukooman merkeistä ja oireista, ja heitä on kehoitettava lopettamaan Xoterna Breezhaler -valmisteen käyttö, jos heille kehittyy jotain näistä merkeistä tai oireista.

#### *Virtsaumpi*

Tietoja virtsaumasta kärsivien potilaiden hoidosta ei ole, joten näiden potilaiden hoidossa Xoterna Breezhaler -valmistetta on käytettävä varoen.

### Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, todettiin kohtalainen glykopyrrooniumin systeemisen kokonaisaltistuksen ( $AUC_{last}$ ) suurentuminen enimmillään keskimäärin 1,4-kertaiseksi. Kun potilaalla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta ja loppuvaiheen munuaissairaus, kokonaisaltistus suureni enimmillään keskimäärin 2,2-kertaiseksi. Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus alle 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), mukaan lukien potilaat, joilla on dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus, Xoterna Breezhaler -valmistetta tulee käyttää vain, jos odotettavissa oleva hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin hoidosta mahdollisesti aiheutuva riski (ks. kohta 5.2). Näitä potilaita on seurattava huolellisesti mahdollisten haittavaikutusten varalta.

### Kardiovaskulaariset vaikutukset

Xoterna Breezhaler -valmisteen käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on jokin kardiovaskulaarisairaus (sepelvaltimotauti, akuutti sydäninfarkti, rytmihäiriöitä, hypertensio).

Beeta<sub>2</sub>-agonistit voivat aiheuttaa joillekin potilaille kliinisesti merkittäviä kardiovaskulaarivaikutuksia, jotka ilmenevät syketaajuuden tihenemisenä, verenpaineen kohoamisena ja/tai muina oireina. Tällaisessa tilanteessa hoito tällä lääkevalmisteella saatetaan joutua lopettamaan. Beeta-agonistit ovat aiheuttaneet myös EKG-muutoksia kuten T-aallon madaltumista, QTc-ajan pitenemistä ja ST-laskua. Havaintojen kliinisestä merkityksestä ei kuitenkaan ole tietoa. Siksi pitkävaikutteisia beeta<sub>2</sub>-agonisteja tulee käyttää varoen potilaille joilla tiedetään tai epäillään olevan pidentynyt QT-aika tai joita hoidetaan QT-ajan pitenemistä aiheuttavilla lääkevalmisteilla.

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois ne potilaat, joilla oli epästabiili iskeeminen sydänsairaus, vasemman kammion vajaatoiminta, aikaisemmin sairastettu sydäninfarkti, rytmihäiriö (muu kuin krooninen stabiili eteisvärinä), sekä ne, joiden anamneesissa oli pitkä QT-oireyhtymä tai joiden QTc-aika oli pidentynyt (Friderician menetelmällä mitattuna, > 450 millisekuntia), joten kokemusta näiden potilasryhmien hoidosta ei ole. Xoterna Breezhaler -valmistetta on käytettävä varoen näissä potilasryhmissä.

### Hypokalemia

Joillekin potilaille beeta<sub>2</sub>-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, mikä voi suurentaa rytmihäiriöherkkyyttä (ks. kohta 4.5).

Kliinisesti merkittäviä hypokaleemisia vaikutuksia ei ole havaittu suositellulla terapeutisella Xoterna Breezhaler -annoksella suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1).

### Hyperglykemia

Suurten beeta<sub>2</sub>-agonistiannosten inhaloiminen saattaa suurentaa plasman glukoosipitoisuuksia. Diabeetikkojen plasman glukoosipitoisuuksia tulee seurata tavanomaista tarkemmin Xoterna Breezhaler -hoidon aloittamisen yhteydessä.

Pitkäkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa useammat Xoterna Breezhaler -valmistetta käyttäneet potilaat kokivat kliinisesti merkittäviä verensokerimuutoksia (4,9 %) kuin lumelääkettä käyttäneet potilaat (2,7 %). Xoterna Breezhaleria ei ole tutkittu potilailla, joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, siksi näiden potilaiden kohdalla suositellaan varovaisuutta ja asianmukaista seuranta.

### Yleisoireet

Xoterna Breezhaler -valmistetta on käytettävä varoen hoidettaessa potilaita, joilla on jokin kouristuksia aiheuttava sairaus tai tyreotoksikoosi, sekä potilaita, jotka ovat epätavallisen herkkiä beeta<sub>2</sub>-agonistien vaikutuksille.

### Apuaineet

Tämä lääke sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Vakaassa tilassa molempien vaikuttavien aineiden, indakaterolin ja glykopyrrooniumin, samanaikaisen suun kautta tapahtuvan inhalaation ei ole todettu vaikuttavan kummankaan vaikuttavien aineen farmakokineettisiin ominaisuuksiin.

Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia Xoterna Breezhaler -valmisteella ei ole tehty. Tiedot mahdollisista yhteisvaikutuksista perustuvat molempien vaikuttavien aineiden yhteisvaikutuspotentiaalia koskeviin tietoihin.

### Samanaikaista käyttöä ei suositella

#### *Beetasalpaajat*

Beetasalpaajat saattavat heikentää tai estää beeta<sub>2</sub>-agonistien vaikutusta. Näin ollen Xoterna Breezhaler -valmistetta 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.

#### *Antikolinergiset aineet*

Xoterna Breezhaler -valmisteen käyttöä muiden antikolinergisiä lääkeaineita sisältävien valmisteiden kanssa ei ole tutkittu, joten yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

#### *Sympatomimeetit*

Muiden sympatomimeettien samanaikainen käyttö (joko monoterapiana tai yhdistelmähoidon osana) saattaa voimistaa indakaterolin haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4).

### Samanaikaisen käytön yhteydessä on syytä varovaisuuteen

#### *Hypokalemiaa aiheuttavat hoidot*

Samanaikainen hoito hypokalemiaa aiheuttavilla lääkkeillä (metyyliksantiini johdokset, steroidit tai kaliumia säästämättömät diureetit) saattaa tehostaa beeta<sub>2</sub>-agonistien mahdollista hypokaleemista vaikutusta, joten käytä siksi varoen (ks. kohta 4.4).

### Samanaikaisen käytön yhteydessä huomioitavat seikat

#### *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 indakaterolia käytettiin kliinisissä tutkimuksissa enimmillään vuoden ajan jopa kaksi kertaa indakaterolisuositusannosten suuruisilla annoksilla.

#### *Simetidiini tai muut orgaanisten kationien kuljetusta estävät aineet*

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa glykopyrrooniumin kokonaisaltistus (AUC) suureni 22 % ja munuaispuhdistuma pieneni 23 %, kun potilaille annettiin simetidiiniä, joka estää orgaanisten kationien kuljetusta ja jonka arvellaan vaikuttavan glykopyrrooniumin munuaiseritykseen. Näiden muutosten suuruusluokan perusteella ei kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ole odotettavissa, kun glykopyrrooniumia annetaan samanaikaisesti simetidiinin tai muiden orgaanisten kationien kuljetuksen estäjien kanssa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Xoterna Breezhaler -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia kliinisesti relevanteilla altistuksilla (ks. kohta 5.3).

Indakateroli saattaa vaikeuttaa synnytystä relaksoimalla kohdun sileää lihasta. Siksi Xoterna Breezhaler -lääkitystä tulee käyttää raskauden aikana vain, jos hoidosta potilaalle koituvat hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset sikiölle aiheutuvat riskit.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö indakateroli, glykopyrroonium tai em. aineiden metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot ovat osoittaneet indakaterolin, glykopyrrooniumin ja em. aineiden metaboliittien erittyvän imettävien rottien maitoon. Xoterna Breezhaler -valmisteen käyttöä imettäville äideille tulee harkita vain, jos hoidosta odotettava hyöty naiselle on suurempi kuin lapselle mahdollisesti koituva riski (ks. kohta 5.3).

##### Hedelmällisyys

Eläimillä tehty lisääntymistutkimukset ja muut tiedot eivät viittaa miehen tai naisen hedelmällisyyden kohdistuviin huolenaiheisiin.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tällä valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Lääkkeen käytön yhteydessä mahdollisesti esiintyvä heitehuimaus saattaa kuitenkin vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Tässä kappaleessa esitetty turvallisuusprofiili perustuu Xoterna Breezhaler -valmisteella sekä tämän valmisteen sisältämällä vaikuttavilla aineilla yksinään kertyneeseen kokemukseen.

##### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Xoterna Breezhaler -valmisteella kertynyt kokemus perustuu enimmillään 15 kuukauden altistukseen suositellulla terapeuttisella annostasolla.

Xoterna Breezhaler -valmisteella havaittiin samankaltaisia haittavaikutuksia kuin sen sisältämällä yksittäisillä lääkeaineilla. Koska lääkevalmiste sisältää indakaterolia ja glykopyrrooniumia, molempien näiden yksittäisten lääkeaineiden yhteydessä ilmeneviä haittavaikutuksia voidaan olettaa esiintyvän laadultaan ja vakavuusasteeltaan samankaltaisina myös yhdistelmävalmisteen käytön yhteydessä.

Turvallisuusprofiilille ominaisia reaktioita ovat tämän yhdistelmävalmisteen yksittäisten osakomponentin aiheuttamat antikolinergiset ja beeta-adrenergiset oireet. Tähän lääkevalmisteeseen liittyvistä muista haittavaikutuksista kaikista yleisimmät (esiintyi vähintään 3 %:lla Xoterna Breezhaler -valmistetta käyttäneistä potilaista ja useammin kuin lumelääkkeellä) olivat yskä, nasofaryngiitti ja päänsärky.

### Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Kliinisistä tutkimuksista ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lähteistä havaitut haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmälouoituksen mukaisesti (taulukko 1). Kunkin elinjärjestelmälouokan haittavaikutukset on järjestetty yleisyysjärjestykseen yleisimmästä alkaen. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Lisäksi kunkin elinjärjestelmälouokan haittavaikutukset on järjestetty yleisyysjärjestykseen yleisimmästä alkaen käyttäen seuraavia määritelmiä: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

**Taulukko 1 Haittavaikutukset**

<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Yleisyysluokka</b>
<b>Infektiot</b>	
Ylähengitystieinfektiot	Hyvin yleinen
Nasofaryngiitti	Yleinen
Virtsatietulehdus	Yleinen
Sinuiitti	Yleinen
Nuha	Yleinen
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Yliherkkyysoireet	Yleinen
Angioedeema <sup>2</sup>	Melko harvinainen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Hyperglykemia ja diabetes	Yleinen
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Unettomuus	Melko harvinainen
<b>Hermosto</b>	
Huimaus	Yleinen
Päänsärky	Yleinen
Parestesiat	Harvinainen
<b>Silmät</b>	
Glaukooma <sup>1</sup>	Melko harvinainen
<b>Sydän</b>	
Iskeeminen sydänsairaus	Melko harvinainen
Eteisvärinä	Melko harvinainen
Takykardia	Melko harvinainen
Sydämentykytys	Melko harvinainen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yskä	Yleinen
Suun ja nielun alueen kipu, mukaan lukien kurkun ärsytys	Yleinen
Paradoksaalinen bronkospasmi	Melko harvinainen
Dysfonia <sup>2</sup>	Melko harvinainen
Nenäverenvuoto	Melko harvinainen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Ylävatsavaivat (dyspepsia)	Yleinen
Hammaskaries	Yleinen
Gastroenteriitti	Melko harvinainen
Suun kuivuminen	Melko harvinainen

<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Kutina/ihottuma	Melko harvinainen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Muskuloskeetaaliset kivut	Melko harvinainen
Lihasspasmit	Melko harvinainen
Lihaskivut	Melko harvinainen
Raajakipu	Melko harvinainen
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Virtsarakon tukkeuma ja virtsaumpi	Yleinen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Kuume <sup>1</sup>	Yleinen
Rintakipu	Yleinen
Perifeerinen turvotus	Melko harvinainen
Upumus	Melko harvinainen

<sup>1</sup>Haittavaikutus, joka on havaittu vain Xoterna Breezhaler -valmisteen käytön yhteydessä mutta ei yksittäisten lääkeaineiden kanssa.

<sup>2</sup>Myyntiluvan myöntämisen jälkeisestä käyttökokemuksesta vastaanotetut raportit; yleisyydet laskettu kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella.

#### Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Yskää raportoitiin yleisesti, mutta se oli yleensä lievää.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Kliinisesti merkittävästä Xoterna Breezhaler –valmisteen yliannostuksesta ei ole saatavilla tietoa.

Yliannostus voi aiheuttaa todennäköisesti beeta<sub>2</sub>-agonistien tyypivaikutusten korostumista, ts. takykardiaa, vapinaa, sydämentykytystä, päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, uneliaisuutta, kammioarytmioita, metabolista asidoosia, hypokaleemiaa ja hyperglykemiaa, tai antikolinergisia vaikutuksia kuten silmänpaineen kohoamista (aiheuttaen kipua, näköhäiriöitä tai silmän punertuvuutta), ummetusta tai virtsaamisvaikeuksia. Elintoimintoja tukeva ja oireenmukainen hoito on aiheellista. Vaikeissa tapauksissa potilaat pitää ottaa sairaalahoitoon. Kardioselektiivisten beetasalpaajien käyttöä voidaan harkita beeta<sub>2</sub>-adrenergisten vaikutusten hoitoon, 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: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, adrenergisten ja antikolinergisten lääkeaineiden yhdistelmät, ATC-koodi: R03AL04

#### Vaikutusmekanismi

##### *Xoterna Breezhaler*

Kun indakaterolia ja glykopyrrooniumia annetaan samanaikaisesti Xoterna Breezhaler -valmisteen muodossa, nämä lääkeaineet toimivat additiivisesti, sillä niillä on erilaiset vaikutustavat, jotka kohdistuvat eri reseptoreihin ja aikaansaavat sileiden lihasten relaksaation eri reittien kautta. Koska beeta<sub>2</sub>-adrenoreseptoreiden ja M3-reseptoreiden esiintymistiheydet eroavat toisistaan hengitysteiden keskeisimmässä ja perifeerisissä osissa, beeta<sub>2</sub>-agonistien pitäisi toimia tehokkaammin perifeeristen hengitysteiden lihasten rentouttajina ja antikolinergisten aineiden puolestaan keskeisempien osien rentouttajina. Bronkodilataation saavuttamiseksi ihmiskeuhkojen keskus- ja ääreisosissa voi siksi olla eduksi käyttää beeta<sub>2</sub>-agonistin ja muskariiniantagonistin yhdistelmää.

##### *Indakateroli*

Indakateroli on kerran vuorokaudessa annosteltavaksi tarkoitettu pitkävaikutteinen beeta<sub>2</sub>-agonisti. Beeta<sub>2</sub>-agonistien (indakateroli mukaan lukien) farmakologiset vaikutukset johtuvat ainakin osittain solunsisäisen adenyylaattisyklaasientsyymin aktivoitumisesta. Kyseinen entsyymi katalysoi adenosiinitrifosfaatin (ATP) muuntumista sykliseksi 3', 5'-adenosiinimonofosfaatiksi (cAMP). cAMP-pitoisuuksien suureneminen johtaa keuhkoputkien sileän lihaksen relaksoitumiseen. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että indakaterolin beeta<sub>2</sub>-reseptorien kautta välittyvä agonistinen vaikutus on monta kertaa voimakkaampi kuin sen beeta<sub>1</sub>- ja beeta<sub>3</sub>-reseptorien kautta välittyvä vaikutus.

Inhaloidulla indakaterolilla on keuhkoissa paikallinen bronkodilatoiva vaikutus. Indakateroli on ihmisen beeta<sub>2</sub>-adrenoreseptorin osittainen agonisti, jonka teho ilmenee jo nanomolaarisilla pitoisuuksilla.

Vaikka beeta<sub>2</sub>-adrenergiset reseptorit ovat vallitsevia adrenergisiä reseptoreja keuhkoputkien sileässä lihaksessa ja beeta<sub>1</sub>-adrenergiset reseptorit sydämessä, on ihmisen sydämessä silti myös beeta<sub>2</sub>-adrenergisiä reseptoreja, joiden osuus kaikista adrenergisistä reseptoreista on 10 - 50 %. Niiden olemassaolon vuoksi on kuitenkin mahdollista, että myös erittäin selektiivisillä beeta<sub>2</sub>-agonisteilla saattaa olla sydänvaikutuksia.

##### *Glykopyrroonium*

Glykopyrroonium on inhaloitava pitkävaikutteinen, kerran päivässä otettava muskariinireseptorin antagonisti (antikolinergi) keuhkohtaumataudin bronkodilatoivaan ylläpitohoitoon. Parasympaattiset hermot ovat hengitysteiden tärkein keuhkoputkien supistusta säätelevä hermorata, ja kolinerginen tonus on keuhkohtaumataudissa esiintyvän hengitysvirtauksen ahtautumisen merkittävin palautuva tekijä. Glykopyrroonium vaikuttaa estämällä asetyylikoliinin keuhkoputkia supistavaa vaikutusta hengitysteiden sileissä lihassoluissa ja sitä kautta laajentamalla hengitysteitä.

Glykopyrrooniumbromidi on muskariinireseptorin antagonisti, jolla on suuri affiniteetti.

Radioaktiivisesti leimattujen ligandien sitoutumistutkimuksissa on osoitettu, että glykopyrrooniumbromidin selektiivisyys ihmisen M3-reseptoreihin on yli 4-kertainen ihmisen M2-reseptoreihin verrattuna.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Tutkimuksissa Xoterna Breezhaler -valmisteen sisältämä indakaterolin ja glykopyrroniumin yhdistelmä osoitti nopean vaikutuksen alkamisen jo 5 minuutin kuluessa annostelusta. Teho säilyy samanlaisena koko 24 tunnin annosvälin ajan.

Keskimääräinen, 24 tunnin kuluessa toistuvien FEV<sub>1</sub>-mittauksin osoitettu bronkodilatoiva vaikutus 26 hoitoviikon jälkeen oli 320 ml. Xoterna Breezhaler -valmisteella saavutettu teho oli merkittävästi suurempi kuin indakaterolilla, glykopyrroniumilla tai tiotropiumilla yksinään saavutetut tehot (ero jokaista komponenttia kohden: 110 ml).

Xoterna Breezhaler -valmisteella ei nähty viitteitä ajan myötä kehittyvästä takyfylaksiasta, kun tilannetta verrattiin lumelääkkeeseen ja yhdistelmävalmisteen sisältämiin vaikuttaviin aineisiin yksinään.

#### *Vaikutukset sydämen sykkeeseen*

Mahdollisia vaikutuksia sydämen sykkeeseen selvitettiin terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä, joille annettiin yksi, suositeltua terapeutista annosta neljä kertaa suurempi Xoterna Breezhaler -annos. Annos annettiin neljässä osassa siten, että osa-annosten välillä pidettiin tunnin tauko. Tuloksia verrattiin lumelääkkeeseen, indakaterolin, glykopyrroniumin ja salmeterolin aikaansaamiin vaikutuksiin.

Suurin sydämen sykkeen nousu ajan suhteen verrattuna lumelääkkeeseen oli +5,69 lyöntiä minuutissa (90 %:n luottamusväli [2,71 - 8,66]) ja suurin sykkeen lasku -2,51 lyöntiä minuutissa (90 %:n luottamusväli [-5,48 - 0,47]). Kaiken kaikkiaan sykkeen muutokset ajan funktiona eivät olleet yhdenmukaiset Xoterna Breezhaler -valmisteen farmakodynaamisten vaikutusten kanssa.

Keuhkohtaumatautipotilailla tutkittiin sydämen sykettä terapeutisia annoksia korkeammalla tasolla. Xoterna Breezhaler -valmisteella ei todettu merkittäviä vaikutuksia sykkeeseen 24 tunnin ajanjakson aikana, kun potilaiden sykkeet mitattiin 30 minuutin, 4 tunnin ja 24 tunnin kuluttua annoksesta.

#### *QT-aika*

Xoterna Breezhaler -valmisteen sisältämillä vaikuttavilla aineilla ei ole tunnettua QT-aikaa pidentävää vaikutusta kliinisessä käytössä olevilla annostasoilla. Perusteellisessa QT-aikaa (TQT) selvittäneessä tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ja suurilla inhaloituilla indakateroliannoksilla (enimmillään kaksi kertaa suositelluin hoitoannoksin) ei nähty viitteitä kliinisesti merkittävästä vaikutuksesta QT-aikaan. Glykopyrroniumilla suoritettussa TQT-tutkimuksessa ei myöskään nähty QT-ajan pidentymistä kahdeksan kertaa suositeltua terapeutista inhalaatioannosta suuremman annoksen jälkeen.

Xoterna Breezhaler -lääkkeen vaikutuksia QTc-aikaan tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä, joille annettiin enimmillään neljä kertaa suositeltua terapeutista annosta suuremmat inhalaatioannokset. Inhalaatioannokset annettiin neljässä osassa siten, että inhalaatioiden välissä oli tunnin tauko. Suurin ajan suhteen havaittu ero lumelääkkeeseen nähden oli 4,62 ms (90 %:n luottamusväli: 0,40 - 8,85 ms). Aika lyheni enimmillään -2,71 ms (90 %:n luottamusväli: -6,97 - 1,54 ms), mikä viittaisi siihen, ettei Xoterna Breezhalerilla olisi ollut merkittävää vaikutusta QT-aikaan. Tämä tulos oli odotettavissa lääkevalmisteen sisältämien vaikuttavien aineiden ominaisuuksien perusteella.

Terapeutista annosta suuremmilla, 116 mikrogrammaa/86 mikrogramman - 464 mikrogrammaa/86 mikrogramman Xoterna Breezhaler -annoksilla keuhkohtaumatautia sairastavien potilaiden QTcF-aika pidentyi 30 - 60 millisekunnilla suhteessa lähtötilanteeseen tavallista suuremmalla osuudella potilaista (16,0 - 21,6 %:lla, vastaavan luvun ollessa 1,9 % lumelääkettä saaneilla potilailla), mutta yhtäkään QTcF-ajan > 60 millisekunnin pidentymistä lähtötasosta ei todettu. Suurimmalla, 464 mikrogrammaa/86 mikrogramman Xoterna Breezhaler -annoksella myös yli 450 millisekunnin QTcF-ajat olivat suhteessa yleisempiä (12,2 %:lla näistä potilaista, vastaavan luvun ollessa 5,7 % lumelääkkeellä).

### *Seerumin kaliumpitoisuus ja verensokeri*

Kun terveille vapaaehtoisille koehenkilöille oli annettu neljä kertaa suositeltua terapeutista Xoterna Breezhaler -annosta suurempi annos, seerumin kaliumpitoisuudessa todettu vaikutus oli hyvin pieni (suurin ero verrattuna lumelääkkeeseen: -0,14 mmol/l). Enimmäisvaikutus verensokeriin oli 0,67 mmol/l.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Xoterna Breezhaler -valmisteen kliinisen vaiheen III -tutkimuksiin kuului kuusi tutkimusta, joihin osallistui yli 8 000 potilasta: 1) 26 viikkoa kestänyt lumelääke- ja aktiivikontrolloitu tutkimus (kerran päivässä annettu indakateroli, kerran päivässä annettu glykopyrroonium, kerran päivässä annettu sokkouttamaton tiotropium); 2) 26 viikkoa kestänyt aktiivikontrolloitu tutkimus (flutikasoni/salmeteroli -yhdistelmä kahdesti vuorokaudessa); 3) 64 viikkoa kestänyt aktiivikontrolloitu tutkimus (kerran päivässä annettu glykopyrroonium, kerran päivässä annettu sokkouttamaton tiotropium); 4) 52 viikkoa kestänyt lumelääkekontrolloitu tutkimus; 5) kolme viikkoa kestänyt lume- ja aktiivikontrolloitu (tiotropium kerran päivässä) rasiuksensietotutkimus ja 6) 52 viikkoa kestänyt aktiivikontrolloitu tutkimus (flutikasoni/salmeteroli kahdesti vuorokaudessa).

Neljään näistä tutkimuksista otettiin potilaita, joilla oli kliinisesti todettu keskivaikea - tai vaikea keuhkohtaumatauti. 64 viikkoa kestäneeseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli vaikea tai hyvin vaikea keuhkohtaumatauti ja anamneesissa  $\geq 1$  keskivaikea tai vaikea keuhkohtaumataudin pahenemisvaihe edeltävän vuoden aikana. 52 viikkoa kestäneeseen aktiivikontrolloituun tutkimukseen otetuilla potilailla oli keskivaikea, vaikea tai hyvin vaikea keuhkohtaumatauti ja anamneesissa  $\geq 1$  keskivaikea tai vaikea keuhkohtaumataudin pahenemisvaihe edeltävän vuoden aikana.

### *Vaikutukset keuhkojen toimintaan*

Xoterna Breezhaler -hoidolla on osoitettu kliinisesti merkitsevää keuhkotoimintojen paranemista (mitattuna uloshengityksen sekuntikapasiteettina, FEV<sub>1</sub>) useissa eri kliinisissä tutkimuksissa. Vaiheen III tutkimuksissa bronkodilatoivaa vaikutusta havaittiin 5 minuutin kuluessa ensimmäisestä annoksesta, ja tämä vaikutus säilyi 24 tunnin antovälin ajan heti ensimmäisestä annoksesta alkaen. Lääkkeen aikaansaama keuhkoputkia laajentava vaikutus ei heikentynyt ajan kuluessa.

Saavutetun tehon voimakkuus oli riippuvainen, hengitysteiden obstruktion palautuvuudesta lähtötasossa (testattiin lyhytvaikutteisen muskariiniantagonisti- ja lyhytvaikutteisen beeta<sub>2</sub>-agonisti-bronkodilataattoreiden avulla): Potilailla, joiden hengitysteiden obstruktion palautuvuus oli alhainen lähtötasossa, (< 5 %), saavutettiin yleisesti ottaen heikompi bronkodilatoiva vaste kuin potilailla, joiden hengitysteiden obstruktion palautuvuus oli suurempaa ( $\geq 5$  %). 26. viikon kohdalla (tutkimuksen ensisijainen päätepiste) Xoterna Breezhaler lisäsi lumelääkkeeseen nähden ( $p < 0,001$ ) annoksen jälkeistä alhaisinta FEV<sub>1</sub>-arvoa 80 ml niillä potilailla (Xoterna Breezhaler  $n = 82$ , lumelääke  $n = 42$ ), joiden hengitysteiden obstruktion palautuvuus lähtötasossa oli alhainen (< 5 %) ( $p = 0,053$ ), vastaavan arvon ollessa 220 ml niillä potilailla (Xoterna Breezhaler  $n = 392$ , lumelääke  $n = 190$ ), joiden lähtötason hengitysteiden obstruktion palautuvuus oli suurempaa ( $\geq 5$  %) ( $p < 0,001$ ).

Alhaisin ja korkein FEV<sub>1</sub>-arvo:

26 viikkoa kestäneen tutkimuksen ensisijaisena päätepisteenä Xoterna Breezhaler suurensi annoksen jälkeistä alhaisinta FEV<sub>1</sub>-arvoa 200 ml verrattuna lumelääkkeeseen (p < 0,001). Lisäksi lääke osoitti tilastollisesti merkitsevää FEV<sub>1</sub>-arvon suurenemista verrattuna molempiin monoterapiahaaroihin (indakateroli ja glykopyrroonium) sekä tiotropiumia saaneisiin potilaisiin (ks. alla oleva taulukko).

**Annoksen jälkeiset alhaisimmat FEV<sub>1</sub>-arvot (pienimmän neliösumman keskiarvo) päivänä 1 ja viikkoa 26 (ensisijainen päätepiste)**

<b>Hoitojen erot</b>	<b>Päivä 1</b>	<b>Viikko 26</b>
Xoterna Breezhaler – lumelääke	190 ml (p < 0,001)	200 ml (p < 0,001)
Xoterna Breezhaler – indakateroli	80 ml (p < 0,001)	70 ml (p < 0,001)
Xoterna Breezhaler – glykopyrroonium	80 ml (p < 0,001)	90 ml (p < 0,001)
Xoterna Breezhaler – tiotropium	80 ml (p < 0,001)	80 ml (p < 0,001)

Keskimääräinen FEV<sub>1</sub>-arvo ennen lääkeannoksen ottoa (keskiarvot mitattu -45 minuuttia sekä -15 minuuttia ennen tutkimuslääkkeen aamuannosta) oli Xoterna Breezhaler -valmisteella tilastollisesti merkitsevästi suurempi verrattuna flutikasoni/salmeteroli-yhdistelmään viikolla 26 (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo 100 ml, p < 0,001), lumelääkkeeseen viikolla 52 (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo 189 ml, p < 0,001), sekä glykopyrrooniumiin (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo 70 - 80 ml, p < 0,001) ja tiotropiumiin (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo 60 - 80 ml, p < 0,001) kaikilla käynneillä viikkoon 64 saakka. 52 viikkoa kestäneessä aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa keskimääräinen FEV<sub>1</sub>-arvo ennen lääkeannoksen ottoa oli Xoterna Breezhaler -hoitoa saaneilla tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin flutikasoni/salmeteroli-yhdistelmää saaneilla kaikilla käynneillä viikkoon 52 asti (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo 62 - 86 ml, p < 0,001). Viikolla 26 Xoterna Breezhaler -valmisteella todettiin tilastollisesti merkitsevästi suurempi huippu-FEV<sub>1</sub>-arvo verrattuna lumelääkkeeseen annoksen jälkeisten 4 tunnin aikana (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo 330 ml) (p < 0,001).

FEV<sub>1</sub> -arvon AUC:

Viikolla 26 Xoterna Breezhaler suurensi annoksen jälkeisen FEV<sub>1</sub>:n AUC<sub>0-12</sub>-arvoa (ensisijainen päätepiste) 140 ml:lla verrattuna flutikasoni/salmeteroli-yhdistelmään (p < 0,001).

*Vaikutus oireisiin*

Hengenahdistus:

Xoterna Breezhaler -valmiste lievitti hengenahdistusta tilastollisesti merkitsevällä tavalla, kun tilannetta arvioitiin dyspneaindeksin (TDI) avulla. Lääkkeellä osoitettiin tilastollisesti merkitsevää fokaalisten TDI-pisteiden paranemista viikolla 26 verrattuna lumelääkkeeseen (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo 1,09; p < 0,001), tiotropiumiin (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo 0,51; p = 0,007) sekä flutikasoni/salmeteroli-yhdistelmään (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo 0,76; p = 0,003). Pisteiden paranemiset suhteessa indakateroliin ja glykopyrrooniumiin olivat 0,26 ja 0,21.

Tilastollisesti merkitsevästi suurempi prosentuaalinen osuus Xoterna Breezhaler -valmistetta saaneista potilaista saavutti 1 pisteen tai sitä suuremman fokaalisten TDI-pisteiden paranemisen viikolla 26 verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (68,1 % vs 57,5 %; p = 0,004). Suurempi osuus Xoterna Breezhaler -valmistetta saaneista potilaista saavutti kliinisesti merkittävän vasteen viikolla 26 verrattuna tiotropiumia (68,1 % Xoterna Breezhaler -valmisteella ja 59,2 % tiotropiumilla; p = 0,016) ja flutikasoni/salmeteroli-yhdistelmää saaneisiin potilaisiin (65,1 % Xoterna Breezhaler -valmisteella ja 55,5 % flutikasoni/salmeteroli-yhdistelmällä; p = 0,088).

Terveystilanteeseen liittyvä elämänlaatu:

Xoterna Breezhaler -valmisteella nähtiin myös tilastollisesti merkitsevä vaikutus terveystilanteeseen liittyvään elämänlaatuun, kun tilannetta arvioitiin St. George's Respiratory Questionnaire -kyselyn (SGRQ) avulla. Viikolla 26 tulos nähtiin SGRQ-pisteiden kokonaisluvun vähenemisenä suhteessa lumelääkkeeseen (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo -3,01;  $p = 0,002$ ), tiotropiumiin (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo -2,13;  $p = 0,009$ ), indakateroliin (-1,09) ja glykopyrroniumiin (-1,18). Viikolla 64 väheneminsuhteessa tiotropiumiin oli tilastollisesti merkitsevä (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo: -2,69;  $p < 0,001$ ). Viikolla 52 väheneminen verrattuna flutikasoni/salmeterolihoitoon oli tilastollisesti merkitsevä (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo -1,3,  $p = 0,003$ ).

Suurempi prosentuaalinen osuus Xoterna Breezhaler -valmistetta saaneista potilaista saavutti kliinisesti merkitsevän SGRQ-pisteiden paranemisen (määriteltiin vähintään 4 pisteen paranemisena lähtötasosta) viikolla 26 kuin lumelääkettä (63,7 % vs 56,6 %;  $p = 0,088$ ) tai tiotropiumia (63,7 % Xoterna Breezhaler -valmisteella ja 56,4 % tiotropiumilla;  $p = 0,047$ ) saaneet potilaat. Sama koski viikolla 64 tehtyä vertailua glykopyrroniumia ja tiotropiumia saaneisiin potilaisiin (57,3 % Xoterna Breezhaler -valmisteella ja 51,8 % glykopyrroniumilla;  $p = 0,055$ , sekä 50,8 % tiotropiumilla;  $p = 0,051$ ) ja viikolla 52 tehtyä vertailua flutikasoni/salmeterolihoitoon (49,2 % Xoterna Breezhaler -valmisteella ja 43,7 % flutikasoni/salmeterolihoitolla, vetosuhde 1,30,  $p < 0,001$ ).

#### *Päivittäiset toimet*

Xoterna Breezhaler -valmisteella todettiin selkeästi tilastollisesti suurempi paraneminen prosentuaalisessa osuudessa ”päiviä, jolloin potilaat pystyivät suoriutumaan tavanomaisista päivittäisistä askareistaan” 26 viikon aikana verrattuna tiotropiumiin (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo 8,45 %;  $p < 0,001$ ). Viikolla 64 Xoterna Breezhalerilla nähtiin numeerinen paraneminen suhteessa glykopyrroniumiin (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo 1,95 %;  $p = 0,175$ ) ja tilastollinen paraneminen suhteessa tiotropiumiin (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo 4,96 %;  $p = 0,001$ ).

#### *Keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheet*

64 viikkoa kestäneessä Xoterna Breezhaler -valmistetta, ( $n = 729$ ), glykopyrroniumia ( $n = 739$ ) ja tiotropiumia ( $n = 737$ ) verranneessa tutkimuksessa Xoterna Breezhaler vähensi vuositasolla keskivaikeiden tai vaikeiden keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden esiintyvyyttä 12 %:lla verrattuna glykopyrroniumiin ( $p = 0,038$ ) ja 10 %:lla verrattuna tiotropiumiin ( $p = 0,096$ ). COPD:n keskivaikeiden ja vaikeiden pahenemisvaiheiden lukumäärät potilailla vuotta kohden olivat 0,94 (Xoterna Breezhaler, 812 pahenemisvaihetta), 1,07 (glykopyrronium, 900 pahenemisvaihetta) ja 1,06 (tiotropium, 898 pahenemisvaihetta). Lisäksi Xoterna Breezhaler -valmisteen osoitettiin vuositasolla vähentävän tilastollisesti merkitsevästi kaikkien COPD-pahenemisvaiheiden lukumäärää (lievät, keskivaikeat tai vaikeat) 15 %:llä verrattuna glykopyrroniumiin ( $p = 0,001$ ) ja 14 %:lla verrattuna tiotropiumiin ( $p = 0,002$ ). Kaikkien COPD-pahenemisvaiheiden lukumäärä potilailla vuotta kohden oli Xoterna Breezhaler -valmisteella 3,34 (2 893 pahenemisvaihetta), glykopyrroniumilla 3,92 (3 294 pahenemisvaihetta) ja tiotropiumilla 3,89 (3 301 pahenemisvaihetta).

52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa Xoterna Breezhaler -valmistetta ( $n = 1 675$ ) verrattiin flutikasoni/salmeterolihoitoon ( $n = 1 679$ ) ja vertailuperusteena käytettiin kaikkien keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden määrää (lievät, keskivaikeat ja vaikeat pahenemisvaiheet), Xoterna Breezhaler -ryhmä saavutti tuloksen ensisijaisen tavoitteen eli osoitettiin vähintään samanarvoiseksi kuin flutikasoni/salmeteroli. Kaikkien keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden määrä potilasvuotta kohti oli Xoterna Breezhaler -ryhmässä 3,59 (4 531 pahenemisvaihetta) ja flutikasoni/salmeteroli-yhdistelmäryhmässä 4,03 (4 969 pahenemisvaihetta). Lisäksi todettiin, että Xoterna Breezhaler vähensi kaikkien pahenemisvaiheiden vuotuista määrää tehokkaammin kuin flutikasoni/salmeteroli (ero 11 % Xoterna Breezhaler -hoidon hyväksi,  $p = 0,003$ ).

Flutikasoni/salmeterolihoitoon verrattuna Xoterna Breezhaler vähensi keskivaikeiden ja vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuista määrää 17 % ( $p < 0,001$ ) ja vaikeiden (sairaala hoitoa vaatineiden) pahenemisvaiheiden määrää 13 % (ei tilastollisesti merkitsevä,  $p = 0,231$ ). Keskivaikeiden tai vaikeiden keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden määrä potilasvuotta kohti oli Xoterna Breezhaler -ryhmässä 0,98 (1 265 pahenemisvaihetta) ja flutikasoni/salmeteroliryhmässä 1,19 (1 452 pahenemisvaihetta). Xoterna Breezhaler pidensi ensimmäiseen keskivaikeaan tai vaikeaan pahenemisvaiheeseen kulunutta aikaa pienentäen pahenemisvaiheen riskiä 22 % ( $p < 0,001$ ) sekä pidensi ensimmäiseen vaikeaan pahenemisvaiheeseen kulunutta aikaa pienentäen pahenemisvaiheen riskiä 19 % ( $p = 0,046$ ).

Keuhkokuumeen ilmaantuvuus oli Xoterna Breezhaler -hoitoryhmässä 3,2 % ja flutikasoni/salmeteroli-yhdistelmähoitoryhmässä 4,8 % ( $p = 0,017$ ). Ensimmäisen keuhkokuumeen kehittymiseen kulunut aika oli Xoterna Breezhaler -ryhmässä pidempi kuin flutikasoni/salmeteroliryhmässä ( $p = 0,013$ ).

Toisessa tutkimuksessa, jossa verrattiin Xoterna Breezhaler -valmistetta ( $n = 258$ ) ja flutikasoni/salmeteroli -valmistetta ( $n = 264$ ) 26 viikon ajan, keskivaikeiden ja vaikeiden COPD-pahenemisvaiheiden määrä potilailla vuotta kohden oli Xoterna Breezhaler -valmisteella 0,15 (18 pahenemisvaihetta) ja flutikasoni-salmeteroli -valmisteella 0,18 (22 pahenemisvaihetta) ( $p = 0,512$ ), ja kaikkien COPD-pahenemisvaiheiden (lievien, keskivaikeiden tai vaikeiden) määrä potilailla vuotta kohden oli 0,72 Xoterna Breezhaler -valmisteella (86 pahenemisvaihetta) ja 0,94 flutikasoni-salmeteroli -valmisteella (113 pahenemisvaihetta) ( $p = 0,098$ ).

#### *Kohtauslääkkeen käyttö*

Xoterna Breezhaler -valmisteella kohtauslääkkeen (salbutamoli) käyttö 26 viikon aikana oli tilastollisesti merkittävästi vähäisempää, eli 0,96 sumuteannosta vähemmän vuorokaudessa ( $p < 0,001$ ) verrattuna lumelääkkeeseen; 0,54 sumuteannosta vähemmän vuorokaudessa ( $p < 0,001$ ) verrattuna tiotropiumiin ja 0,39 sumuteannosta vähemmän vuorokaudessa ( $p = 0,019$ ) verrattuna flutikasoni/salmeteroli-yhdistelmään. 64 viikon aikana väheneminen oli 0,76 sumuteannosta vuorokaudessa ( $p < 0,001$ ) verrattuna tiotropiumiin. 52 viikon aikana Xoterna Breezhaler vähensi kohtauslääkkeen käyttöä 0,25 sumuteannosta vuorokaudessa verrattuna flutikasoniin/salmeteroliin ( $p < 0,001$ ).

#### *Rasituksen sietokyky*

Aamuisin otettu Xoterna Breezhaler -lääkitys vähensi dynaamista hyperinflaatiota ja pidensi rasituksen sietoaikaa heti ensimmäisestä annoksesta lähtien. Ensimmäisenä hoitopäivänä sisäänhengityskapasiteetti rasituksessa parani merkittävästi (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo 250 ml,  $p < 0,001$ ) verrattuna lumelääkkeeseen. Kolmen viikon hoidon jälkeen sisäänhengityskapasiteetin (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo 320 ml;  $p < 0,001$ ) ja rasituksen sietoajan (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo 59,5 sekuntia;  $p = 0,006$ ) todettiin parantuneen suhteessa lumelääkkeeseen.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Xoterna Breezhaler -valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa keuhkohtaumataudissa (COPD) (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

#### *Xoterna Breezhaler*

Xoterna Breezhaler -inhalaation jälkeen mediaaniaika indakaterolihiippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa on noin 15 minuuttia ja glykopyrrooniumhiippupitoisuuden saavuttamiseen noin 5 minuuttia.

*In vitro* -tutkimuksista kerättyjen tietojen perusteella keuhkoihin jakautuvan indakaterolimäärän oletetaan olevan samankaltainen Xoterna Breezhaler -valmisteella kuin pelkkää indakaterolia sisältävällä valmisteella. Vakaassa tilassa Xoterna Breezhaler -lääkkeellä saavutettu indakaterolialtistus oli joko samanlainen tai hieman alhaisempi kuin pelkkää indakaterolia sisältävällä lääkevalmisteella saavutettu altistus.

Xoterna Breezhaler -valmisteen inhaloinnin seurauksena indakaterolin absoluuttisen hyötyosuuden on arvioitu vaihtelevan välillä 61 - 85 % inhalaattorista vapautuvasta annoksesta, kun vastaava luku glykopyrrooniumille on noin 47 %.

Vakaassa tilassa Xoterna Breezhaler -inhalaatiolla saavutettu altistus glykopyrrooniumille oli vastaava kuin systeeminen altistus pelkkää glykopyrrooniumia sisältävän valmisteen inhaloinnin jälkeen.

#### *Indakateroli*

Indakaterolin vakaan tilan pitoisuus saavutettiin 12 - 15 päivässä kerran päivässä annosteltuna. Kun 60 - 480 mikrogramman (inhalaattorin suukappaleesta vapautuvia) annoksia inhaloitiin kerran vuorokaudessa, indakaterolin keskimääräinen kumuloitumissuhde (24 tunnin AUC-arvo päivänä 14 tai 15 verrattuna päivään 1) oli 2,9 - 3,8.

#### *Glykopyrroonium*

Keuhkohtaumatautipotilaiden elimistössä glykopyrrooniumin farmakokineettinen vakaa tila saavutettiin viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Glykopyrrooniumin keskimääräinen vakaan tilan hiippupitoisuus plasmassa oli 166 pikogrammaa/ml ja alin plasmapitoisuus 24 tuntia annoksen jälkeen 8 pikogrammaa/ml, kun sitä annettiin suositelluin vuorokausiannoksin kerran päivässä. Glykopyrroonium-altistus vakaassa tilassa (AUC 24 tunnin antovälin aikana) oli noin 1,4 - 1,7 kertaa suurempi kuin ensimmäisen annoksen jälkeen.

### Jakautuminen

#### *Indakateroli*

Laskimoinfuusion jälkeen indakaterolin jakautumistilavuus oli terminaalisisessä eliminaatiovaiheessa 2 557 litraa, mikä viittaa siihen, että lääke jakautuu voimakkaasti kudoksiin. *In vitro* -kokeissa noin 95 % lääkkeestä sitoutui ihmisen seerumin ja plasman proteiineihin.

#### *Glykopyrroonium*

Kun glykopyrrooniumia annettiin laskimoon, vakaan tilan jakautumistilavuus oli 83 litraa ja terminaalivaiheen jakautumistilavuus oli 376 litraa. Terminaalivaiheen näennäinen jakaantumistilavuus inhalaation jälkeen oli lähes 20-kertaa suurempi, mikä kuvastaa paljon hitaampaa eliminaatiota inhalaation jälkeen. Glykopyrrooniumin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin *in vitro* oli 38 - 41 %, kun pitoisuudet olivat 1 - 10 nanogrammaa/ml.

## Biotransformaatio

### *Indakateroli*

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.

UGT1A1-isoformi on tärkeä indakaterolin metaboliseen puhdistumaan vaikuttava isoentsyymi *in vitro*. Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui eri UGT1A1-genotyyppejä edustavia henkilöitä, UGT1A1-genotyypeillä ei kuitenkaan todettu olevan merkittävää vaikutusta indakaterolialtistukseen.

Kun indakaterolia inkuboitii 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.

### *Glykopyrroonium*

Metaboliatutkimukset *in vitro* osoittivat glykopyrrooniumbromidin metaboliareittien olevan samat eläimissä ja ihmisissä. Havaittiin hydroksylaatiota, josta syntyi erilaisia mono- ja bishydroksyloituja metaboliitteja samoin kuin suoraa hydrolyysia, josta muodostui karboksyylihapojohdosta (M9). *In vivo* M9 muodostuu inhaloidun glykopyrrooniumbromidiannoksen niellystä osuudesta. Glukuronidia ja/tai glykopyrrooniumin sulfaattikonjugaatteja havaittiin ihmisen virtsassa toistuvien inhalaatioiden jälkeen, ja niiden osuus oli noin 3 % inhalaattorin suokappaleesta vapautuneesta annoksesta.

Useat CYP-isoentsyymit osallistuvat glykopyrrooniumin oksidatiiviseen biotransformaatioon. Glykopyrrooniumin metabolian inhibiatio tai induktio eivät todennäköisesti aiheuta merkityksellistä muutosta vaikuttavan aineen systeemisessä altistuksessa.

Inhibiitiotutkimukset *in vitro* osoittivat, että glykopyrrooniumbromidi ei estä merkittävästi CYP1A2-, CYP2A6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2E1- tai CYP3A4/5-isoentsyymeitä, solusta poistavia kuljettajaproteiineja MDR1, MRP2 tai MXR eikä soluunoton kuljettajaproteiineja OCT1 tai OCT2. Entsyymi-induktiotutkimukset *in vitro* eivät viitanneet glykopyrrooniumbromidin indusoivan kliinisesti merkittävästi tutkittuja P450-isoentsyymejä tai UGT1A1:tä ja kuljettajia MDR1 ja MRP2.

## Eliminaatio

### *Indakateroli*

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

Ihmisen imeytymis-, jakautumis-, metabolia- ja eliminaatiotutkimuksessa, jossa indakaterolia annettiin suun kautta, lääkettä erittyi ulosteeseen pääasiassa kanta-aineen muodossa (54 % annoksesta) ja vähäisemmässä määrin myös indakaterolin hydroksyloituneina metaboliitteina (23 % annoksesta).

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 - 15 vrk.



### *Glykopyrroonium*

Kun [<sup>3</sup>H]-merkittyä glykopyrrooniumbromidia annettiin laskimoon, keskimääräinen virtsaan erittynyt radioaktiivisuus 48 tunnin aikana oli 85 % annoksesta. Lisäksi sappinesteessä oli 5 % annoksesta.

Kanta-aineen eliminaatio munuaisten kautta muodostaa 60 - 70 % systeemisen glykopyrrooniumin kokonaispuhdistumasta, kun taas ei-renaalisen puhdistuman osuus on noin 30 - 40 %. Biliaarinen puhdistuma on osa ei-renaalista puhdistumaa, mutta arvellaan, että suurin osa ei-renaalisesta puhdistumasta tapahtuu metaboloitumalla.

Glykopyrrooniumin keskimääräinen munuaispuhdistuma inhalaation jälkeen oli 17,4 - 24,4 litraa/h. Aktiivinen tubulaarinen erityys myötävaikuttaa glykopyrrooniumin eliminaatioon munuaisten kautta. Jopa 23 % inhalaattorista saatavasta annoksesta oli virtsassa kanta-aineena.

Glykopyrrooniumin pitoisuudet plasmassa alenivat monivaiheisesti. Keskimääräinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli paljon pidempi inhalaation jälkeen (33 - 57 tuntia) verrattuna laskimonsisäiseen (6,2 tuntia) ja suun kautta (2,8 tuntia) tapahtuneeseen annosteluun. Eliminaatiotapa viittaa viivästyneeseen imeytymiseen keuhkoista ja/tai glykopyrrooniumin siirtymiseen systeemiseen verenkiertoon 24 tunnin kuluttua ja pidempään inhalaation jälkeen.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

#### *Indakateroli*

Kun indakateroliannosta suurennetaan (120 mikrogrammaa - 480 mikrogrammaa), systeeminen altistus kasvaa suhteessa (inhalaattorista vapautuvaan) annokseen.

### *Glykopyrroonium*

Keuhkohtaumatautipotilaiden elimistössä sekä systeeminen altistus että glykopyrrooniumin kokonaiseritys virtsaan farmakokineettisesti vakaassa tilassa suurenivat suunnilleen samassa suhteessa annokseen (inhalaattorin suokappaleesta vapautuvilla) annoksilla 44 - 176 mikrogrammaa.

### Erityisryhmät

#### *Xoterna Breezhaler*

Xoterna Breezhaler -inhalaation jälkeen keuhkohtaumatautipotilailta kerättyjen populaatiofarmakokineettisten tietojen analyysissä ei havaittu viitteitä siitä, että ikä, sukupuoli tai (kehon rasvaton) paino vaikuttaisivat merkittävästi systeemiseen indakateroli- ja glykopyrrooniumaltistukseen. Kehon rasvattoman painon (lasketaan painon ja pituuden perusteella) todettiin olevan kovariaatti. Selvityksessä havaittiin negatiivinen korrelaatio systeemisen altistuksen ja kehon rasvattoman painon (tai kehon painon) välillä, mutta annoksen muuttamista ei kuitenkaan suositella, sillä painonvaihtelut voivat olla suuria ja kehon rasvaton paino perustuu vain arvioon.

Tupakoinnilla/tupakoimattomuudella ja lähtötason FEV<sub>1</sub>-arvolla ei ollut selkeästi huomattavaa vaikutusta Xoterna Breezhaler -inhalaatiolla saavutettavaan indakateroli- ja glykopyrrooniumaltistukseen.

#### *Indakateroli*

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.

### *Glykopyrroonium*

Populaatiofarmakokineettisessä keuhkohtaumatautipotilaiden tietojen analyysissä kehon paino ja ikä todettiin tekijöiksi, jotka vaikuttivat potilaiden väliseen systeemisen altistuksen vaihteluun. Suositeltua glykopyrrooniumannosta voidaan turvallisesti käyttää kaikissa ikä- ja painoryhmissä.

Sukupuolella, tupakoinnilla ja lähtötilanteen FEV<sub>1</sub>-arvolla ei ollut ilmeistä vaikutusta systeemiseen altistukseen.

#### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Xoterna Breezhaler:

Xoterna Breezhaler -valmisteen sisältämien vaikuttavien aineiden kliinisten farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella tätä lääkettä voi käyttää suositelluin annoksin lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Tietoja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole.

Indakateroli:

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.

Glykopyrronium:

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia. Glykopyrronium poistuu systeemisestä verenkierrosta pääosin erittymällä munuaisten kautta. Glykopyrroniumin maksametabolian heikkenemisen ei oleteta aiheuttavan kliinisesti merkitsevää systeemisen altistuksen suurentumista.

#### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Xoterna Breezhaler:

Xoterna Breezhaler -valmisteen sisältämien vaikuttavien aineiden kliinisten farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella tätä lääkettä voi käyttää suositelluin annoksin lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai dialyysihoitoa vaativaa loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville potilaille Xoterna Breezhaler -valmistetta tulee määrätä vain, jos odotettavissa olevat hyödyt ylittävät hoidosta mahdollisesti aiheutuvat riskit.

Indakateroli:

Munuaisten vajaatoimintapotilailla ei tehty tutkimuksia, koska vain hyvin pieni osa kokonaiseliminaatiosta tapahtuu munuaisteitse.

Glykopyrronium:

Munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa glykopyrroniumbromidin systeemiseen altistukseen. Potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, todettiin kohtalainen systeemisen kokonaisaltistuksen ( $AUC_{\text{last}}$ ) suurentuminen enimmillään keskimäärin 1,4-kertaiseksi, ja potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta ja loppuvaiheen munuaissairaus kokonaisaltistus suureni enimmillään keskimäärin 2,2-kertaiseksi. Lääkittäessä keuhkohtaumatautipotilaita, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus, eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), glykopyrroniumbromidia voidaan käyttää suositusannoksella.

#### *Etninen tausta*

Xoterna Breezhaler:

Systeemisessä kokonaisaltistuksessa (AUC) ei havaittu huomattavia eroja japanilaisten ja kaukasialaisten välillä kummankaan vaikuttavan aineen osalta. Muiden etnisten ryhmien tai ihmisrotujen osalta ei ole riittävästi farmakokineettistä tietoa saatavilla.

Indakateroli:

Etnisten alaryhmien välisiä eroja ei ole havaittu. Mustien potilaiden osalta hoitokokemusta on vain rajallisesti.

Glykopyrronium:

Systeemisessä kokonaisaltistuksessa (AUC) ei ollut huomattavia eroja japanilaisten ja kaukasialaisten välillä. Muista etnisistä ja rodullisista vaikutuksista ei ole riittävästi farmakokineettistä tietoa.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Xoterna Breezhaler

Prekliiniset tutkimukset muodostuivat *in vitro*- ja *in vivo* -kokeista koskien farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta rotilla ja koirilla, sekä alkioiden ja sikiöiden kehitystoksisuutta rotilla (yksi inhalaatiotutkimus).

Koirilla todettiin nopeutunutta sykettä kaikilla tutkituilla Xoterna Breezhaler -annoksilla ja molemmilla valmisteen sisältämällä lääkeaineilla yksinään. Xoterna Breezhaler -valmisteen aiheuttamat sykkeenmuutokset olivat huomattavammat ja pitkäkestoisemmat kuin yhdistelmävalmisteen sisältämien vaikuttavien aineiden monoterapioiden aiheuttamat muutokset. Tulos oli linjassa yhdistelmävalmisteen aikaansaaman additiivisen vasteen kanssa. EKG-käyrässä näkyvien välien lyhentymistä ja systolisen sekä diastolisen verenpaineen laskua todettiin myös. Indakaterolin antoon yksinään sekä Xoterna Breezhaler -valmisteen osana liittyi samansuuruinen sydänlihaskaurioiden esiintyvyys ja vaikeusaste. Systemiset altistukset (AUC), jotka eivät aiheuttaneet sydänvaurioita (NOAEL-altistus), olivat vähintään 64 ja 59 kertaa suuremmat kuin ihmisillä saavutettava altistustaso eri vaikuttavien aineiden osalta.

Alkioiden ja sikiöiden kehitystä koskevassa, rotilla suoritetussa tutkimuksessa ei havaittu minkäänlaisia alkioihin tai sikiöihin kohdistuvia vaikutuksia yhdelläkään tutkitulla Xoterna Breezhaler -valmisteen altistustasolla. Systemiset altistustasot (AUC), jotka eivät aiheuttaneet mitään haittavaikutuksia alkioille tai sikiöille (NOAEL-altistus), olivat indakaterolin osalta 79 kertaa ja glykopyrroniumin osalta 126 kertaa suuremmat kuin ihmisillä saavutettava altistustaso.

#### Indakateroli

Indakaterolin beeta<sub>2</sub>-agonistisesta vaikutuksesta johtuvia kardiovaskulaarisia vaikutuksia olivat koirilla havaitut takykardia, rytmihäiriöt ja sydänlihaskauriot. 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, pieneni tiineeksi tulleiden F<sub>1</sub> -jälkeläisten osuus tehdyssä peri- ja postnataalisessa rottatutkimuksessa, jossa altistus oli 14-kertainen verrattuna indakaterolilla hoidettuihin ihmisiin. Indakateroli ja sen metaboliitit siirtyivät nopeasti imettävien rottien maitoon. Indakateroli ei ollut alkiotoksinen eikä teratogeeninen rotalla eikä kaniinilla.

Genotoksisuustutkimuksissa ei havaittu mutageenisuutta eikä klastogeenisuutta. Karsinogeenisuutta arvioitiin kaksivuotisessa tutkimuksessa rotalla ja 6 kk pituisessa tutkimuksessa siirtogeenisellä hiirellä. Rotalla havaittiin munasarjojen hyvänlaatuisten leiomyoomien ja munasarjojen sileän lihaksen paikallisen hyperplasian yleistymistä. Tämä vastasi muilla beeta<sub>2</sub>-agonisteilla tehtyjä samankaltaisia havaintoja. Hiirellä ei todettu viitteitä karsinogeenisuudesta. Systemiset altistukset (AUC), jotka eivät aiheuttaneet mitään haittavaikutuksia (NOAEL-altistus), olivat rotalla vähintään 7 kertaa ja hiirellä vähintään 49 kertaa suuremmat kuin kerran vuorokaudessa indakaterolia enimmäissuositusannoksin käyttävän ihmisen altistus.

#### Glykopyrronium

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Glykopyrroniumbromidin muskariinireseptoriantagonistisista ominaisuuksista johtuviin vaikutuksiin sisältyivät lievä tai kohtalainen syketaajuuden kiihtyminen koirilla, linssin samentumat rotilla ja korjautuvat rauhaserityksen vähenemiseen liittyvät muutokset rotilla ja koirilla. Rotilla todettiin lievää ärsytystä tai adaptiivisia muutoksia hengitysteissä. Kaikki nämä löydökset havaittiin altistuksilla, jotka olivat riittävästi ihmisen odotettavissa olevaa altistusta suuremmat.

Glykopyrroonium ei ollut teratogeeninen rotille tai kaniineille inhalaation jälkeen. Rotilla ei todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä jälkeläisten pre- ja postnataaliseen kehitykseen. Glykopyrrooniumbromidi ja sen metaboliitit eivät merkittävässä määrin läpäisseet istukkaa tiineissä hiirissä, kaniineissa ja koirissa. Glykopyrrooniumbromidi (mukaan lukien sen metaboliitit) erittyi imettävien rottien maitoon ja pitoisuudet olivat jopa 10-kertaiset emon verestä mitattuihin pitoisuuksiin nähden.

Genotoksisuustutkimuksissa ei havaittu merkkejä glykopyrrooniumbromidin mahdollisista mutageenisistä tai klastogeenisistä vaikutuksista. Karsinogeenisuustutkimuksissa transgeenisillä hiirillä käyttäen antoa suun kautta ja rotilla käyttäen inhalaatioantoa ei ilmennyt viitteitä karsinogeenisuudesta, kun systeeminen altistus (AUC) oli hiirillä noin 53-kertainen ja rotilla 75-kertainen ihmiselle suositeltuun kerran vuorokaudessa annettavaan suositeltuun enimmäisvuorokausiannokseen nähden.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kapselin sisältö  
laktoosimonohydraatti  
magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

Jokaisen pakkauksen inhalaattori on hävitettävä kun kaikki pakkauksen kapselit on käytetty.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä kapselit aina alkuperäisessä repäisy-pakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Kapseli poistetaan pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

Inhalaattorin runko-osa ja suojuus on valmistettu akryylinitriilibutadieenistyreenistä (ABS). Painikkeet on valmistettu metyyli-metakrylaatti-ABS:stä. Neulat ja jouset ovat ruostumatonta terästä.

PA/Alu/PVC – Alu-kerta-annospakattu perforoitu repäisy-pakkaus. Yksi läpipainopakkaus sisältää joko 6 tai 10 kovaa kapselia.

Yksittäispakkaus, jossa on 6 x 1, 10 x 1, 12 x 1, 30 x 1 tai 90 x 1 kovaa kapselia ja 1 inhalaattori.

Monipakkaus, jossa 96 (neljä 24 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia ja neljä inhalaattoria.

Monipakkaus, jossa 150 (viisitoista 10 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia ja 15 inhalaattoria.

Monipakkaus, jossa 150 (kaksikymmentäviisi 6 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia ja 25 inhalaattoria.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

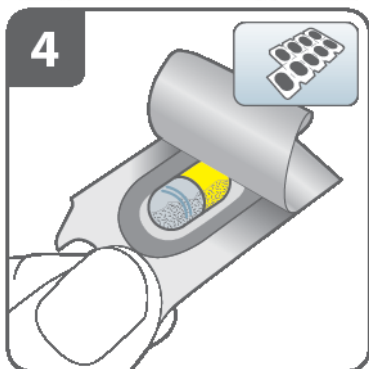
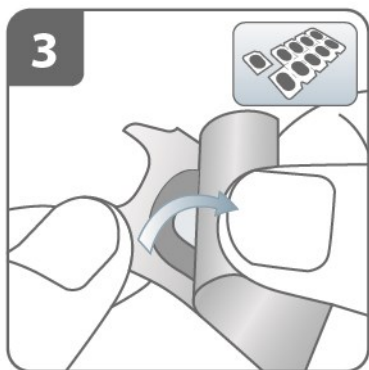
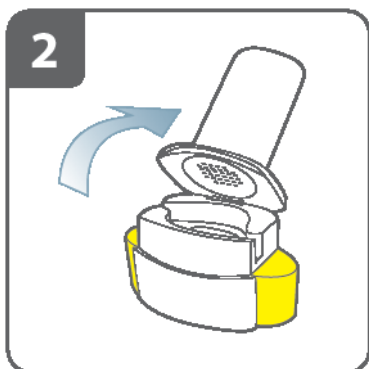
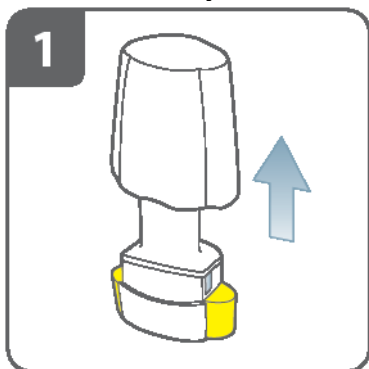
## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Potilaan tulee käyttää kunkin pakkauksen mukana toimitettavaa inhalaattoria. Jokaisen pakkauksen inhalaattori on hävitettävä kun kaikki pakkauksen kapselit on käytetty.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### Käsittely- ja käyttöohjeet

#### Inhalaattorin käyttö



**Vedä suojus pois.**

#### **Avaa inhalaattori:**

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

#### **Valmistele kapseli:**

Irrota yksi yksikkö repäisypakkauksesta reikäviivaa pitkin.

Ota yksi yksikkö ja poista suojakalvo, jolloin kapseli tulee näkyviin.

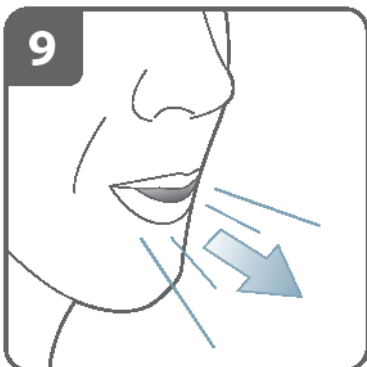
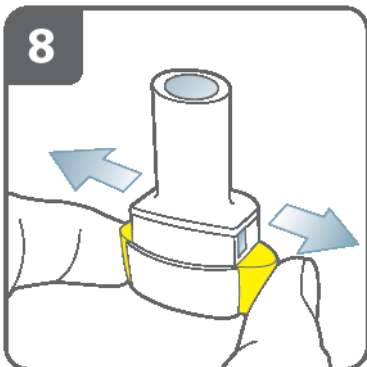
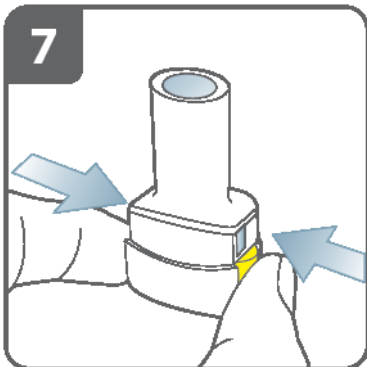
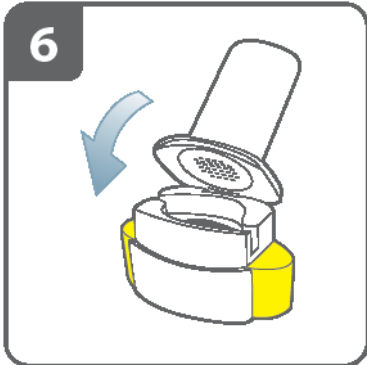
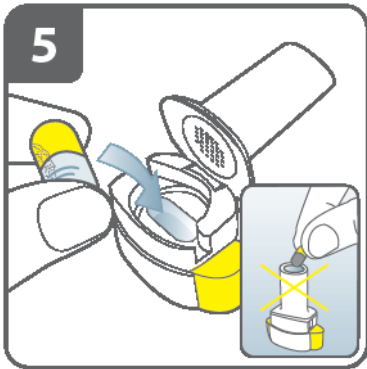
Älä paina kapselia folion läpi.

#### **Poista kapseli:**

Kapselit tulee aina säilyttää repäisypakkauksessa. Kapseli poistetaan pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

Ota kapseli repäisypakkauksesta kuivin käsin.

Älä niele kapselia.



#### **Aseta kapseli inhalaattoriin:**

Aseta kapseli inhalaattorin kammioon.

**Älä koskaan aseta kapselia suoraan suukappaleeseen.**

#### **Sulje inhalaattori:**

Kuulet **naksahduksen**, kun inhalaattori on sulkeutunut täysin.

#### **Lävistä kapseli:**

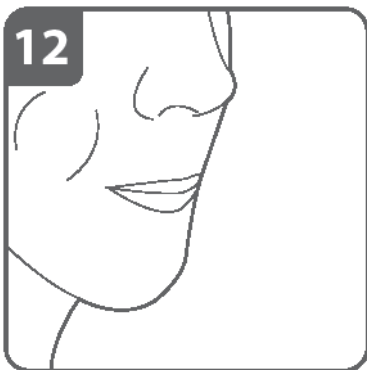
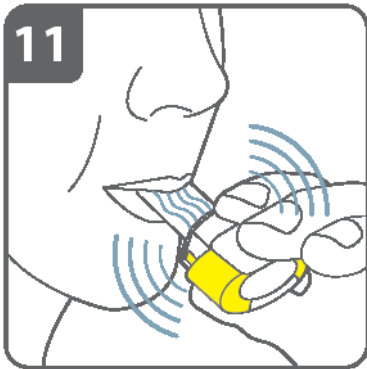
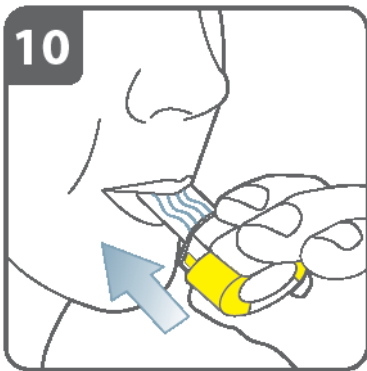
- Pidä inhalaattoria pystyasennossa suukappale ylöspäin.
- Lävistä kapseli painamalla molempia sivupainikkeita yhtä aikaa tukevasti toisiaan kohti. **Tee tämä vain kerran.**
- Kuulet naksahduksen, kun neula lävistää kapselin.

**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. **Älä paina sivupainikkeita.**

### **Huom:**

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

### **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 9 ja 10.

### **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.

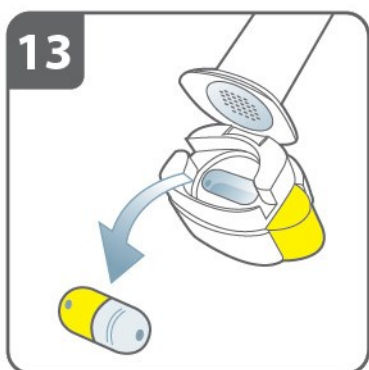
#### **Jos kapseliin on jäänyt jauhetta:**

- Sulje inhalaattori.
- Toista vaiheet 9 - 12.

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.



**Päivittäisen Xoterna Breezhaler -lääkkeenoton jälkeen:**

- 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.

**Älä säilytä käyttämättömiä kapseleita inhalaattorissa.**

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/863/001-008

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. syyskuuta 2013  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. toukokuuta 2018

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>



## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksa

## B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

## C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
Monikansallinen tietokantoihin perustuva seurantatutkimus RMP:ssä määritellyn indakaterolin/glykopyrrooniumbromidin turvallisuusseurannan arvioimiseksi Euroopassa.	Loppuraportti: Q4/2018

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **YKSIKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xoterna Breezhaler 85 mikrogrammaa/43 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, kovat kapselit  
indakaterol./glykopyrroonium.

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 110 mikrogrammaa indakaterolia ja 50 mikrogrammaa glykopyrrooniumia. Yhden inhalaation sisältämä indakaterolin määrä on 85 mikrogrammaa (joka vastaa 110 mikrogrammaa indakaterolimaleaattia) ja glykopyrrooniumin määrä on 43 mikrogrammaa (joka vastaa 54 mikrogrammaa glykopyrrooniumbromidia).

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös: laktoosia ja magnesiumstearaattia.  
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Inhalaatiojauhe, kova kapseli

6 x 1 kapselia + 1 inhalaattori  
10 x 1 kapselia + 1 inhalaattori  
12 x 1 kapselia + 1 inhalaattori  
30 x 1 kapselia + 1 inhalaattori  
90 x 1 kapselia + 1 inhalaattori

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Käytetään vain pakkauksessa olevan inhalaattorin kanssa.

Älä niele kapseleita.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Inhalaatioon

90 päivän hoitoa varten [90 x 1 kapselia + 1 inhalaattori].

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Jokaisen pakkauksen inhalaattori on hävitettävä kun kaikki pakkauksen kapselit on käytetty.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä kapselit alkuperäisessä repäisy-pakkauksessa. 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  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/863/001	6 kapselia + 1 inhalaattori
EU/1/13/863/007	10 kapselia + 1 inhalaattori
EU/1/13/863/002	12 kapselia + 1 inhalaattori
EU/1/13/863/003	30 kapselia + 1 inhalaattori
EU/1/13/863/004	90 kapselia + 1 inhalaattori

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Xoterna Breezhaler

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:

SN:

NN:

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (JOSSA MYÖS BLUE BOX -TIEDOT)**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xoterna Breezhaler 85 mikrogrammaa/43 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, kovat kapselit indakaterol./glykopyrroonium.

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 110 mikrogrammaa indakaterolia ja 50 mikrogrammaa glykopyrrooniumia. Yhden inhalaation sisältämä indakaterolin määrä on 85 mikrogrammaa (joka vastaa 110 mikrogrammaa indakaterolimaleaattia) ja glykopyrrooniumin määrä on 43 mikrogrammaa (joka vastaa 54 mikrogrammaa glykopyrrooniumbromidia).

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös: laktoosia ja magnesiumstearaattia.  
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Inhalaatiojauhe, kova kapseli

Monipakkaus, jossa 96 (neljä 24 x 1 kapselin pakkausta) kapselia + 4 inhalaattoria.

Monipakkaus, jossa 150 (viisitoista 10 x 1 kapselin pakkausta) kapselia + 15 inhalaattoria.

Monipakkaus, jossa 150 (kaksikymmentäviisi 6 x 1 kapselin pakkausta) kapselia + 25 inhalaattoria.

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Käytetään vain pakkauksessa olevan inhalaattorin kanssa.

Älä niele kapseleita.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Inhalaatioon

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**



**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Jokaisen pakkauksen inhalaattori on hävitettävä kun kaikki pakkauksen kapselit on käytetty.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä kapselit alkuperäisessä repäisypakkauksessa. 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  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/863/005

Monipakkaus, jossa 4 pakkausta (24 kapselia + 1 inhalaattori)

EU/1/13/863/008

Monipakkaus, jossa 15 pakkausta (10 kapselia + 1 inhalaattori)

EU/1/13/863/006

Monipakkaus, jossa 25 pakkausta (6 kapselia + 1 inhalaattori)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Xoterna Breezhaler

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xoterna Breezhaler 85 mikrogrammaa/43 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, kovat kapselit indakaterol./glykopyrroonium.

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 110 mikrogrammaa indakaterolia ja 50 mikrogrammaa glykopyrrooniumia. Yhden inhalaation sisältämä indakaterolin määrä on 85 mikrogrammaa (joka vastaa 110 mikrogrammaa indakaterolimaleaattia) ja glykopyrrooniumin määrä on 43 mikrogrammaa (joka vastaa 54 mikrogrammaa glykopyrrooniumbromidia).

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös: laktoosia ja magnesiumstearaattia.  
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Inhalaatiojauhe, kova kapseli

24 x 1 kapselia + 1 inhalaattori. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

10 x 1 kapselia + 1 inhalaattori. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

6 x 1 kapselia + 1 inhalaattori. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Käytetään vain pakkauksessa olevan inhalaattorin kanssa.

Älä niele kapseleita.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Inhalaatioon

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

## 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Jokaisen pakkauksen inhalaattori on hävitettävä kun kaikki pakkauksen kapselit on käytetty.

## 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä kapselit alkuperäisessä repäisypakkauksessa. 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  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanti

## 12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/863/005

EU/1/13/863/008

EU/1/13/863/006

Monipakkaus, jossa 4 pakkausta (24 kapselia + 1 inhalaattori)

Monipakkaus, jossa 15 pakkausta (10 kapselia + 1 inhalaattori)

Monipakkaus, jossa 25 pakkausta (6 kapselia + 1 inhalaattori)

## 13. ERÄNUMERO

Lot

## 14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

## 15. KÄYTTÖOHJEET

## 16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Xoterna Breezhaler

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**YKSIKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUKSEN JA  
MONIPAKKAUKSENVÄLIPAKKAUKSEN SISÄKANNET**

**1. MUUTA**

Älä paina kapselia folion läpi.

(1) Irrota reikäviivaa pitkin, (2) irrota sitten takaosan suojus (3) ja poista kapseli.

Älä niele kapseleita.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xoterna Breezhaler 85 mikrog/43 mikrog inhalaatiojauhe  
indakaterol./glykopyrroonium.

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Vain inhalaatioon

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### **Xoterna Breezhaler 85 mikrogrammaa/43 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, kapseli, kova indakateroli/glykopyrronium (indakaterol./glykopyrronium.)**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

#### **Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä Xoterna Breezhaler on ja mihin sitä käytetään
  2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xoterna Breezhaler -valmistetta
  3. Miten Xoterna Breezhaler -valmistetta käytetään
  4. Mahdolliset haittavaikutukset
  5. Xoterna Breezhaler -valmisteen säilyttäminen
  6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
- Xoterna Breezhalerin käyttöohjeet

#### **1. Mitä Xoterna Breezhaler on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Xoterna Breezhaler on**

Tämä lääke sisältää kaksi vaikuttavaa ainetta, indakaterolia ja glykopyrroniumia. Nämä aineet kuuluvat keuhkoputkia laajentavien, eli bronkodilatoivien lääkkeiden ryhmään.

##### **Mihin Xoterna Breezhaleria käytetään**

Tämä lääke on tarkoitettu helpottamaan hengitystä aikuispotilaille, joilla on keuhkohtaumataudiksi kutsutun keuhkosairauden aiheuttamia hengitysvaikeuksia. Keuhkohtaumataudissa hengitysteitä ympäröivät lihakset supistuvat, jolloin hengittäminen vaikeutuu. Tämä lääke estää näitä lihaksia supistumasta, jolloin on helpompaa saada ilma kulkemaan sisään ja ulos.

Kun käytät tätä lääkettä kerran vuorokaudessa, se vähentää keuhkohtaumataudin vaikutuksia arjessasi.



## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xoterna Breezhaler -valmistetta

### Älä käytä Xoterna Breezhaleria

- jos olet allerginen indakaterolille tai glykopyrrooniumille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Xoterna Breezhaleria, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- sinulla on astma, sillä tätä lääkettä ei pidä käyttää astman hoitoon.
- sinulla on sydänvaivoja.
- sinulla on epileptisiä kohtauksia tai kouristuskohtauksia.
- sinulla on kilpirauhasvaivoja (tyreotoksikoosi eli kilpirauhasen liikatoiminta).
- sinulla on diabetes.
- käytät jotakin sellaista lääkettä keuhkosairautesi hoitoon, joka sisältää samankaltaisia (samaa lääkeriippuvuutta aiheuttavia) vaikuttavia aineita kuin Xoterna Breezhaler (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Xoterna Breezhaler”).
- sinulla on munuaisvaivoja.
- sinulla on vaikeita maksavaivoja.
- sinulla on silmäsairaus, jota kutsutaan ahdaskulmaglaukoomaksi.
- sinulla on virtsaamisvaikeuksia.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma siitä, koskeeko jokin näistä sinua),

**keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä.**

### Xoterna Breezhaler -hoidon aikana

- **Keskeytä tämän lääkkeen käyttö ja hakeudu heti lääkärin hoitoon**, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista:
  - silmäkipu tai -vaiva, näkökyvyn väliaikainen hämärtyminen, värirakenteiden tai värillisten kuvien näkeminen samaan aikaan, kun silmät ovat punaiset. Oireet voivat olla merkki äkillisestä ahdaskulmaglaukoomakohtauksesta.
  - hengitys- tai nielemisvaikeudet; kielen, huulten tai kasvojen turvotus; ihottuma, kutina ja nokkosihottuma (allergisen reaktion oireita).
  - puristava tunne rinnassa, yskä, hengityksen vinkuminen tai hengenahdistus heti tämän lääkkeen ottamisen jälkeen. Nämä voivat olla keuhkoputkien supistumisen eli ns. paradoksaalisen bronkospasmin oireita.
- **Kerro heti lääkärillesi**, jos keuhkohtaumataudin oireet, kuten hengenahdistus, hengityksen vinkuminen tai yskä, eivät parane tai pahenevat.

Xoterna Breezhaleria käytetään keuhkohtaumataudin jatkuvaan hoitoon. Älä käytä tätä lääkettä äkillisen hengenahdistuskohtauksen tai äkillisen hengityksen vinkumisen hoitoon.

### Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, sen vuoksi ettei tätä lääkettä ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

### **Muut lääkevalmisteet ja Xoterna Breezhaler**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- mitä tahansa lääkkeitä, jotka voivat olla Xoterna Breezhalerin kaltaisia (vastaavanlaisia vaikuttavia aineita sisältäviä lääkkeitä).
- beetasalpaajia, joita voidaan käyttää kohonneen verenpaineen tai sydänvaivojen hoitoon (esim. propranololi) tai glaukooman eli ns. silmänpainetaudin hoitoon (esim. timololi).
- veren kaliumpitoisuutta pienentäviä lääkkeitä. Tällaisia ovat esimerkiksi:
  - steroidit (esim. prednisoloni),
  - kohonneen verenpaineen hoitoon käytettävät diureetit (nesteenoitoilääkkeet, kuten hydroklooritiatsidi),
  - hengitysvaikeuksien hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten teofylliini).

### **Raskaus ja imetys**

Tämän lääkkeen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoa eikä tiedetä erittykö tämän lääkkeen vaikuttava aine ihmisen rintamaitoon. Indakateroli, yksi Xoterna Breezhalerin vaikuttavista aineista, saattaa estää synnytystä johtuen sen vaikutuksesta kohtuun.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Älä käytä Xoterna Breezhaleria, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

On epätodennäköistä, että tämä lääke vaikuttaisi ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Tämä lääke saattaa kuitenkin aiheuttaa huimausta (ks. kohta 4). Jos sinua alkaa huimata käyttäessäsi tätä lääkettä, älä aja tai käytä koneita.

### **Xoterna Breezhaler sisältää laktoosia**

Tämä lääke sisältää laktoosia (23,5 mg/kapseli). Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

## **3. Miten Xoterna Breezhaler -valmistetta käytetään**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Kuinka paljon Xoterna Breezhaleria otetaan**

Tavanomainen annos on yhden kapselin sisältö vuorokaudessa inhaloituna eli hengitettynä keuhkoihin. Riittää, että inhaloit lääkkeen kerran vuorokaudessa, sillä tämän lääkkeen vaikutus kestää 24 tuntia. Älä ylitä lääkärin määräämää annosta.

### **Iäkkäät (75-vuotiaat tai sitä vanhemmat)**

Jos olet 75-vuotias tai sitä vanhempi, voit käyttää tätä lääkettä samalla annoksella kuin muut aikuiset.

### **Milloin Xoterna Breezhaleria inhaloidaan**

Käytä tätä lääkettä samaan aikaan joka päivä. Silloin lääkkeen ottaminen on helpompi muistaa. Xoterna Breezhaleria voidaan inhaloida milloin tahansa ennen aterioita ja juomista tai niiden jälkeen.

### **Miten Xoterna Breezhaleria inhaloidaan**

- Xoterna Breezhaler on tarkoitettu inhalaatioon.
- Pakkauksessa on inhalaattori ja repäisypakkauksiin pakattuja kapseleita, joihin lääke on pakattu inhalaatiojauheen muodossa. Inhaloi aina kapselit pakkauksessa olevan Xoterna Breezhaler -inhalaattorin avulla. Poista kapselit repäisypakkauksesta vasta juuri ennen niiden käyttöä.
- Poista repäisypakkauksen selkäosa pakkauksen avaamiseksi - älä paina kapselia folion läpi.
- Kun aloitat uuden pakkauksen, ota samalla käyttöösi pakkauksessa oleva uusi Xoterna Breezhaler -inhalaattori.
- Hävitä jokaisen pakkauksen inhalaattori kun kaikki pakkauksen kapselit on käytetty.
- Älä niele kapseleita.
- Tutustu tämän pakkausselosteen lopussa oleviin ohjeisiin, joissa kerrotaan tarkemmin inhalaattorin käytöstä.

### **Jos käytät enemmän Xoterna Breezhaleria kuin sinun pitäisi**

Ota heti yhteys lääkäriin tai hakeudu lähimpään päivystykseen, jos olet ottanut liikaa tätä lääkettä tai jos joku muu on vahingossa käyttänyt kapseleitasi. Näytä Xoterna Breezhaler -pakkaus. Lääkärinhoito voi olla tarpeen. Saatat huomata että sydämesi lyö nopeammin kuin normaalisti, tai sinulla on päänsärkyä, tunnet uneliaisuutta, pahoinvointia tai oksennat, tai huomaat näköhäiriöitä, ummetusta tai sinulla on virtsaamisvaikeuksia.

### **Jos unohdat käyttää Xoterna Breezhaleria**

Jos unohdat inhaloida annoksen tavanomaiseen aikaan, inhaloi yksi annos mahdollisimman pian saman päivän aikana. Inhaloi sen jälkeen seuraava annos tavanomaiseen tapaan seuraavana päivänä. Älä inhaloi useampaa kuin yhtä annosta saman päivän aikana.

### **Xoterna Breezhaler -hoidon kesto**

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

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkehoidon kestosta, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Jotkut haittavaikutukset voiva olla vakavia:**

#### **Yleiset (näitä esiintyy enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)**

- hengitys- tai nielemisvaikeudet, kielen, huulten tai kasvojen turvotus, nokkosihottuma, ihottuma. Nämä oireet voivat viitata allergiseen reaktioon.
- väsymys, voimakas jano, tavanomaista suurempi ruokahalu ilman painon nousua ja epätavallisen runsas virtsaneritys. Nämä voivat olla merkkejä kohonneesta verensokeriarvosta (hyperglykemia).

**Melko harvinaiset (näitä esiintyy enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta)**

- puristava rintakipu, johon liittyy lisääntynyttä hikoilua. Tämä voi viitata vakavaan sydänongelmaan (iskeemiseen sydänsairauteen).
- pääasiassa kielen, huulten, kasvojen ja kurkun turvotusta (angioedeeman mahdollisia oireita).
- hengitysvaikeudet johon liittyy hengityksen vinkumista tai yskimistä.
- silmäkipu tai epämukavuudentunne silmässä, näön hetkellinen sumeneminen, värikehien tai värillisten kuvioiden näkeminen samaan aikaan, kun silmät ovat punaiset. Nämä oireet voivat viitata silmänpainetautiin (glaukoomaan).
- epäsäännöllinen syke.

**Hakeudu heti lääkärin hoitoon,** jos saat jonkin edellä mainituista vakavista haittavaikutuksista.

**Muita haittavaikutuksia voivat olla:****Hyvin yleiset (näitä esiintyy useammalla kuin 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)**

- tukkoinen nenä, aivastelu, yskä, päänsärky kuumeen kanssa tai ilman kuumeita. Nämä voivat olla ylähengitystieinfektion oireita.

**Yleiset**

- kurkkukivun ja vuotavan nenän yhdistelmä. Nämä voivat olla nenänielun tulehduksen oireita.
- kipuja virtsatessa ja tihentynyt virtsaamisen tarve. Nämä voivat olla merkkejä virtsatieinfektiosta eli kystiitistä.
- kipu ja painontunne poskissa ja otsassa. Nämä voivat olla merkkejä nenän sivuonteloiden tulehduksesta.
- vuotava tai tukkoinen nenä.
- huimaus.
- päänsärky.
- yskä.
- kurkkukipu.
- vatsavaivat, ruoansulatusvaivat.
- hammaskaries.
- virtsaamisvaikeudet ja kipu virtsatessa. Nämä voivat olla virtsarakon tukoksen tai virtsaummen merkkejä.
- kuume.
- rintakipu.

**Melko harvinaiset**

- univaikeudet.
- nopea syke.
- sydämentykytys, mikä on tavanomaisesta poikkeavan sykkeen oire.
- äänen muutokset (käheys).
- nenäverenvuodot.
- ripuli tai vatsakipu.
- suun kuivuminen.
- kutina tai ihottuma.
- lihas-, nivelside-, jänne-, nivel- tai luustokipu.
- lihaskrampit.
- lihaskipu, -särky tai -arkuus.
- käsivarsien tai jalkojen kipu.
- käsien, nilkkojen ja jalkaterien turvotus.
- väsymys.

## **Harvinaiset (näitä esiintyy enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta)**

- kihelmöinti tai puutuminen.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Xoterna Breezhaler -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja repäisypakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä kapselit alkuperäisessä repäisypakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

Jokaisen pakkauksen inhalaattori on hävitettävä kun kaikki pakkauksen kapselit on käytetty.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pakkaus on vahingoittunut tai siinä on merkkejä peukaloinnista.

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

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Xoterna Breezhaler sisältää**

- Vaikuttavat aineet ovat indakateroli (maleaattina) ja glykopyrrooniumbromidi. Jokainen kapseli sisältää 143 mikrogrammaa indakaterolimaleaattia joka vastaa 110 mikrogrammaa indakaterolia ja 63 mikrogrammaa glykopyrrooniumbromidia joka vastaa 50 mikrogrammaa glykopyrrooniumbromidia. Jokainen inhalaattorista saatava annos (annos, joka vapautuu inhalaattorin suukappaleesta) vastaa 85 mikrogrammaa indakaterolia (joka vastaa 110 mikrogrammaa indakaterolimaleaattia) ja 43 mikrogrammaa glykopyrrooniumia (joka vastaa 54 mikrogrammaa glykopyrrooniumbromidia).
- Muut inhalaatiojauheen sisältämät aineet ovat laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti (ks. kohta 2, otsikon ”Xoterna Breezhaler sisältää laktoosia” alla).

## Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Xoterna Breezhaler 85 mikrogrammaa/43 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kovat kapselit ovat läpinäkyviä ja keltaisia ja sisältävät valkoista tai lähes valkoista jauhetta. Tuotekoodi ”IGP110.50” on printattu sinisellä kahden sinisen viivan alle runko-osaan ja yrityksen logo (L) on printattu mustalla kansiossaan.

Pakkauksessa on inhalaattori ja repäisypakkauksiin pakattuja kapseleita. Yksi läpipainopakkaus sisältää joko 6 tai 10 kovaa kapselia.

Saatavilla on seuraavat pakkauskoot:

Yksittäispakkaus, jossa on 6 x 1, 10 x 1, 12 x 1, 30 x 1 tai 90 x 1 kovaa kapselia ja 1 inhalaattori.

Monipakkaus, jossa 96 (neljä 24 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia ja neljä inhalaattoria.

Monipakkaus, jossa 150 (viisitoista 10 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia ja 15 inhalaattoria.

Monipakkaus, jossa 150 (kaksikymmentäviisi 6 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia ja 25 inhalaattoria.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä

### **Myyntiluvan haltija**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanti

### **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

### **Lietuva**

SIA ”Novartis Baltics” Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

### **Nederland**

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

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 28 11 712

ή

INNOVIS PHARMA AEBE  
Τηλ: +30 210 66 64 805-6

**España**

Ferrer Internacional, S.A.  
Tel: +34 93 600 37 00

**France**

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

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Alfasigma S.p.A.  
Tel: +39 06 91 39 4666

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA "Novartis Baltics"  
Tel: +371 67 887 070

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos,  
S.A.  
Tel: +351 21 499 7400

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**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 tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>

## Xoterna Breezhalerin käyttöohjeet

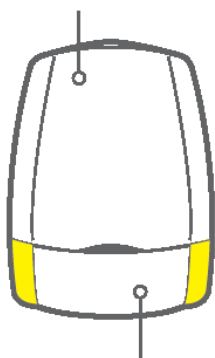
Lue nämä ohjeet huolellisesti. Niissä kerrotaan, miten tätä lääkettä käytetään.

- Käytä aina tässä pakkauksessa olevaa Xoterna Breezhaler -inhalaattoria. Älä ota Xoterna Breezhaler -kapselia muilla inhalaattoreilla äläkä myöskään käytä Xoterna Breezhaler -inhalaattoria muiden lääkekapselien ottamiseen.
- Älä paina kapselia folion läpi irrottaaksesi sen repäisy-pakkauksesta.
- Kun aloitat uuden pakkauksen käytön, siirry samalla heti käyttämään kyseisessä pakkauksessa olevaa uutta Xoterna Breezhaler -inhalaattoria.
- Jokaisen pakkauksen inhalaattori on hävitettävä kun kaikki pakkauksen kapselit on käytetty. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista.
- Älä niele kapselia. Niissä oleva jauhe on tarkoitettu inhaloitavaksi hengitysteihin.

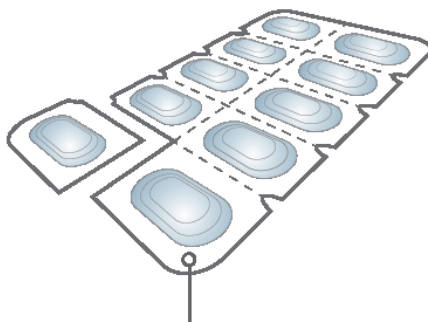
### Xoterna Breezhaler -pakkauksen sisältö

Yksi Xoterna Breezhaler -pakkaus sisältää:

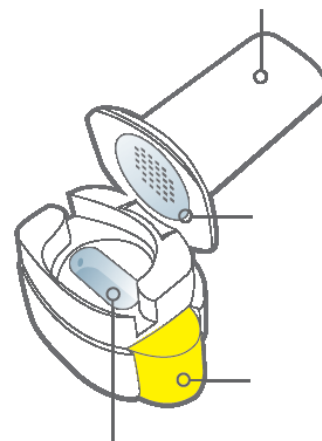
- yhden Xoterna Breezhaler -inhalaattorin
- yhden tai useamman repäisy-pakkauksen, joissa jokaisessa on joko 6 tai 10 inhalaattorin avulla otettavaa Xoterna Breezhaler -kapselia.



Inhalaattori

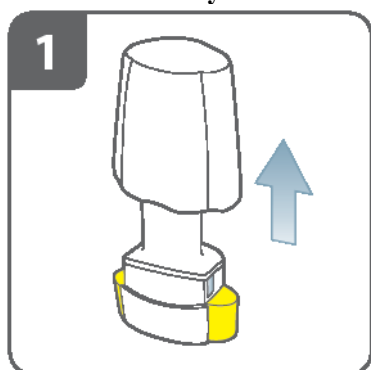


Repäisy-pakkaus



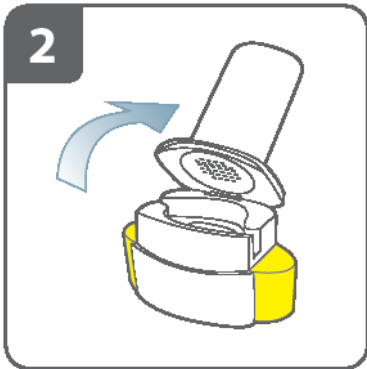
Inhalaattorin alaosa

### Inhalaattorin käyttö

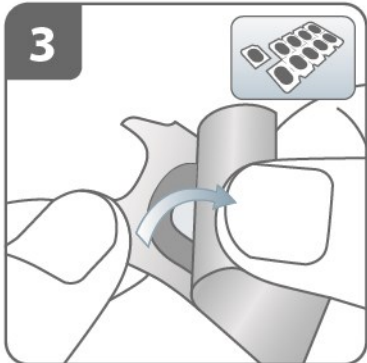


Vedä suojus pois.



**Avaa inhalaattori:**

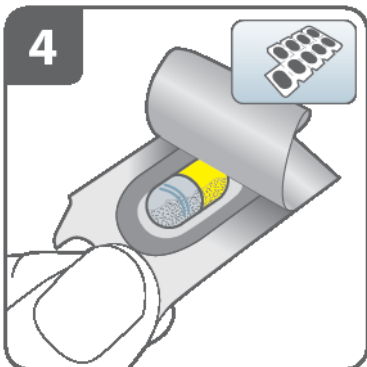
Ota tukevasti kiinni inhalaattorin alaosasta ja kallista suukappaletta, jolloin inhalaattori avautuu.

**Valmistele kapseli:**

Irrota yksi yksikkö repäisypakkauksesta reikäviivaa pitkin.

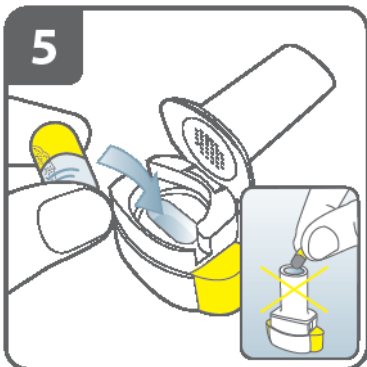
Ota yksi yksikkö ja poista suojakalvo, jolloin kapseli tulee näkyviin.

Älä paina kapselia folion läpi.

**Poista kapseli:**

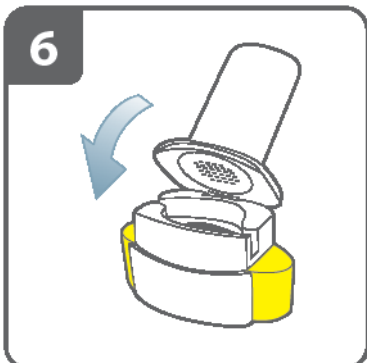
Kapselit tulee aina säilyttää repäisypakkauksessa. Kapseli poistetaan pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

Ota kapseli repäisypakkauksesta kuivin käsin. Älä niele kapselia.

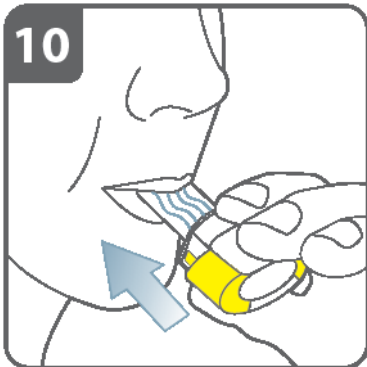
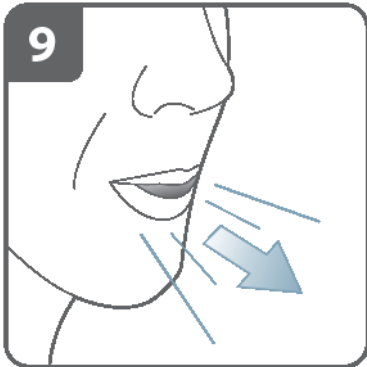
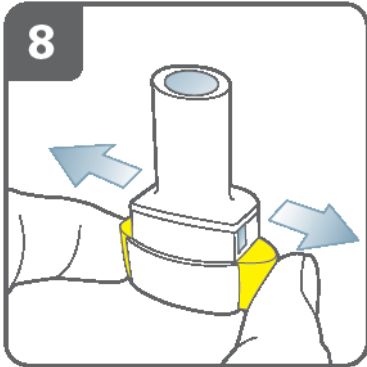
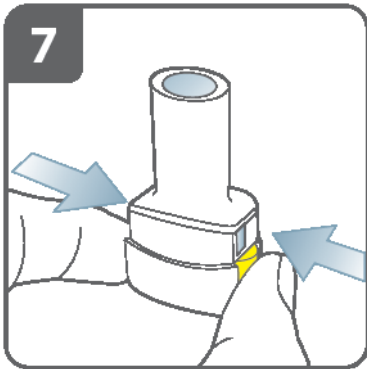
**Aseta kapseli inhalaattoriin:**

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 yhtä aikaa tukevasti toisiaan kohti. **Tee tämä vain kerran.**
- Kuulet **naksahduksen**, kun neula lävistää kapselin.

#### **Vapauta sivupainikkeet kokonaan.**

#### **Hengitä ulos:**

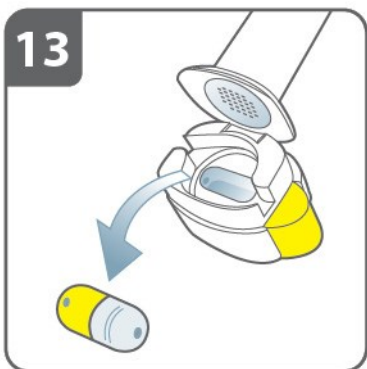
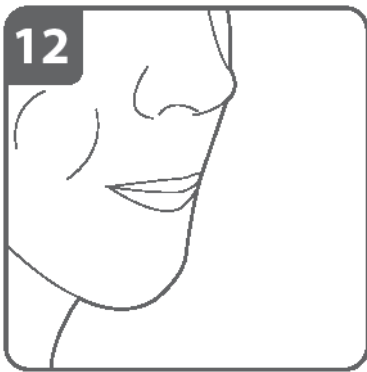
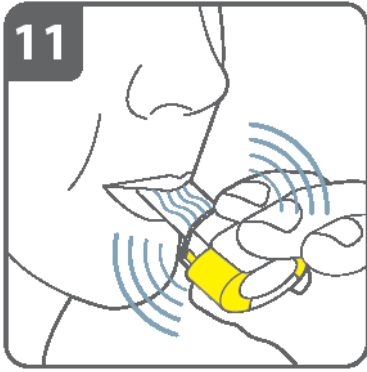
Hengitä ulos niin pitkään kuin voit ennen kuin asetat suukappaleen suuhusi.

#### **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. **Älä paina sivupainikkeita.**



**Huom:**

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

**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 9 ja 10.

**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 9 - 12.

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.

**Päivittäisen Xoterna Breezhaler -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 suojus takaisin paikoilleen.

**Älä säilytä käyttämättömiä kapsleita inhalaattorissa.**

**Muuta tietoa**

Joskus erittäin pieniä kapselin palasia pääsee suokappaleen 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 7).

**Inhalaattorin puhdistus**

Älä koskaan pese inhalaattoria vedellä. Jos haluat puhdistaa inhalaattorin, pyyhi suokappale sisä- ja ulkopuolelta jauhejäämien poistamiseksi. Käytä puhdasta nukkaamatonta kangasta. Pidä inhalaattori kuivana.