

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

Duaklir Genuair 340 mikrogrammaa /12 mikrogrammaa inhalaatiojauhe

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi potilaan saama annos (suukappaleen kautta saatava annos) sisältää 396 mikrogrammaa aklidiniumbromidia (joka vastaa 340 mikrogrammaa aklidiniumia) ja 11,8 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia. Tämä vastaa mitattuna annoksena 400 mikrogrammaa aklidiniumbromidia (joka vastaa 343 mikrogrammaa aklidiniumia) ja mitattuna annoksena 12 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi potilaan saama annos sisältää noin 11 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe.

Valkoinen tai liki valkoinen jauhe valkoisessa inhalaattorissa, jossa on kiinteä annoslaskuri ja oranssi annostelupainike.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Duaklir Genuair -valmiste on tarkoitettu aikuispotilaiden keuhkohtaumataudin (COPD) bronkodilatoivaksi ylläpito-hoidoksi oireiden lievittämiseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos on yksi inhalaatio kaksi kertaa vuorokaudessa.

Jos annoksen ottaminen unohtuu, annos tulee ottaa mahdollisimman pian ja seuraava annos tulee ottaa tavalliseen annoksen ottamisaikaan. Kaksinkertaista annosta ei pidä ottaa korvaamaan unohtunut kerta-annos.

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen iäkkäitä potilaita hoidettaessa ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Duaklir Genuair -valmistetta lasten ja nuorten (alle 18-vuotiaiden) keuhkohtaumataudin hoidossa.

Antotapa

Inhaloitava.

Potilaat tulee ohjeistaa käyttämään valmistetta oikein, koska Genuair-inhalaattori saattaa toimia eri lailla kuin aikaisemmin potilaalla käytössä olleet inhalaattorit. On tärkeää ohjeistaa potilasta lukemaan pakkausselosteessa olevat käyttöohjeet huolellisesti.

Ennen ensimmäistä käyttökertaa sinetöity suojapussi revitään auki ja inhalaattori otetaan suojapussista. Suojapussi ja kuivausainetta sisältävä pussi hävitetään.

Käyttöohjeet, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Astma

Duaklir Genuair -valmistetta ei pidä käyttää astman hoitoon; kliinisiä tutkimuksia Duaklir Genuair -valmisteen käytöstä astman hoidossa ei ole tehty.

Paradoksaalinen bronkospasmi

Suositteluja Duaklir Genuair -annoksia käyttävissä kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu paradoksaalista bronkospasmiä. Paradoksaalista bronkospasmiä on kuitenkin havaittu muiden inhalaatiohoitojen yhteydessä. Jos näin tapahtuu, lääkehoito on lopetettava ja harkittava muita hoitoja.

Ei akuutin tilan hoitoon

Duaklir Genuair -valmistetta ei ole tarkoitettu akuuttien bronkospasmiepisodien hoitoon.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Potilaat, joilla oli ollut sydäninfarkti 6 edeltävän kuukauden aikana, epävakaa angina pectoris tai äskettäin diagnosoitu rytmihäiriö 3 edeltävän kuukauden aikana, QTc-aika (Bazettin menetelmä) yli 470·msek, tai jotka olivat olleet 12 edellisen kuukauden aikana sairaalahoidossa sydämen vajaatoiminnan (vaikeusaste III tai IV NYHA [New York Heart Association] -asteikolla) vuoksi, rajattiin pois kliinisistä tutkimuksista, minkä vuoksi Duaklir Genuair -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta tässä potilasryhmässä.

β_2 -adrenergiset agonistit saattavat kohottaa sykettä ja verenpainetta sekä aiheuttaa osalle potilaista muutoksia sydänsähkökäyrässä (EKG), kuten T-aallon madaltumista, ST-välin laskua ja QTc-ajan pidentymistä. Jos tämänkaltaisia vaikutuksia esiintyy, hoito on ehkä keskeytettävä. Pitkävaikutteisten β_2 -adrenergisten agonistien käytössä on noudatettava varovaisuutta potilaille, joilla tiedetään olleen QTc-ajan pidentymistä tai joita on hoidettu lääkevalmisteilla, jotka vaikuttavat QTc-aikaan (ks. kohta 4.5).

Systemiset vaikutukset

Duaklir Genuair -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on vaikea sydän- ja verisuonitauti, kouristuksia aiheuttava sairaus, tyreotoksikoosi ja feokromosytooma (lisämunuaisydinkasvain).

Suurilla β_2 -adrenergisten agonistien annoksilla saattaa ilmetä hyperglykeemisiä ja hypokaleemisia aineenvaihdunnan muutoksia. Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa havaittujen Duaklir Genuair -valmisteen aiheuttamien huomattavien veren glukoosipitoisuuksien nousujen esiintyminen oli vähäistä (0,1 %) ja lumelääkettä vastaava. Hypokalemia on tavallisesti ohimenevä eikä vaadi korvaushoitoa. Vaikeaa keuhkohtaumatautiä sairastavilla potilailla hypokalemia saattaa pahentua hypoksian ja samanaikaisen hoidon vuoksi (ks. kohta 4.5). Hypokalemia suurentaa alttiutta sydämen rytmihäiriöille.

Antikolinergisen vaikutuksensa vuoksi Duaklir Genuair -valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on oireista eturauhasen liikakasvua, virtsaumpi tai ahdaskulmaglaukooma (vaikka valmisteen suora kosketus silmiin on hyvin epätodennäköistä). Suun kuivuminen, jota on havaittu antikolinergisen hoidon yhteydessä, saattaa pitkään jatkuessaan aiheuttaa kariesta.

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

Keuhkohtaumataudin hoitoon käytetyt lääkkeet

Duaklir Genuair -valmisteen samanaikaista käyttöä muiden antikolinergisten lääkkeiden ja/tai pitkävaikutteista β_2 -adrenergista agonistia sisältävien lääkkeiden kanssa ei ole tutkittu eikä niiden samanaikaista käyttöä siksi suositella.

Vaikka virallisia *in vivo* -yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty Duaklir Genuair -valmisteella, sitä on käytetty samanaikaisesti muiden keuhkohtaumataudin hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa, mm. lyhytvaikutteiset β_2 -adrenergiset bronkodilaattorit, metyyliksantiinit ja oraaliset ja inhaloitavat steroidit, ilman kliinistä näyttöä yhteisvaikutuksista.

Hypokalemian hoito

Samanaikainen hoito metyyliksantiinin johdannaisilla, steroideilla tai kaliumia säästämättömillä diureeteilla saattaa pahentaa β_2 -adrenergisten agonistien aiheuttamaa mahdollista hypokalemiaa, minkä vuoksi näiden valmisteiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajat

Beetasalpaajat saattavat heikentää β_2 -adrenergisten agonistien vaikutusta tai toimia näiden vastavaikuttajina. Jos beetasalpaajien (mukaan lukien silmätipat) käyttö on tarpeen, suositellaan kardioselektiivisiä beetasalpaajia, joiden käytössä on silti noudatettava varovaisuutta.

Muut farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Duaklir Genuair -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joita hoidetaan lääkkeillä, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa, kuten monoamiinioksidaasin estäjillä, trisyklisillä masennuslääkkeillä, antihistamiineilla tai makrolideilla, jotka saattavat tehostaa formoterolin (Duaklir Genuairin ainesosa) vaikutusta kardiovaskulaarijärjestelmään. Lääkkeet, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa, lisäävät kammioperäisten rytmihäiriöiden riskiä.

Metaboliset yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimusten perusteella aklidiniumin tai sen metaboliittien ei odoteta terapeuttisella annoksella aiheuttavan yhteisvaikutuksia P-glykoproteiinin (P-gp) substraattien tai sytokromi P450:n (CYP450) entsyymien ja esteraasien kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa. Formoteroli ei estä CYP450-entsyymejä terapeuttisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Duaklir Genuair -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu sikiötoksisuutta vain annostasoilla, jotka ovat ihmisen aklidiniumin enimmäisannoksia paljon suurempia ja haittavaikutuksia lisääntymistutkimuksissa, joissa formoterolia käytettiin erittäin suurilla systeemisillä annostasoilla (ks. kohta 5.3).

Raskauden aikana Duaklir Genuair -valmistetta tulee käyttää vain, jos odotettavan hyödyn arvioidaan ylittävän mahdolliset riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö aklidinium (ja/tai sen metaboliitit) tai formoteroli ihmisen rintamaitoon. Koska rotilla tehdyissä eläinkokeissa maitoon on erittynyt pieniä määriä aklidiniumia (ja/tai sen metaboliitteja) ja formoterolia, tulee Duaklir Genuair -valmisteen käyttöä imettäville naisille harkita vain, jos odotettu hyöty äidille on suurempi kuin mahdollisesti lapsen kohdistuva riski.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa rotilla on havaittu pientä hedelmällisyyden heikkenemistä vain annostasoilla, jotka ovat ihmisen aklidiniumin ja formoterolin enimmäisannoksia paljon suurempia (ks. kohta 5.3). On kuitenkin epätodennäköistä, että Duaklir Genuair vaikuttaa ihmisen hedelmällisyyteen suositeltuina annoksina.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Duaklir Genuair -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Näön hämärtyminen tai huimauksen esiintyminen saattaa vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiili perustuu Duaklir Genuair -valmisteesta ja sen yksittäisistä ainesosista saatuihin kokemuksiin.

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Turvallisuustieto käsittää Duaklir Genuair -valmisteen käytön kliinisissä tutkimuksissa suositellulla terapeuttisella annoksella 12 kuukauteen saakka ja myyntiluvan myöntämisen jälkeiset havainnot.

Duaklir Genuair -valmisteseen liittyvät haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin yksittäisten lääkeaineiden aiheuttamat haittavaikutukset. Koska Duaklir Genuair sisältää aklidiniumia ja formoterolia, kumpaankin lääkeaineeseen liittyvien haittavaikutusten tyyppi ja vaikeusaste on odotettavissa myös Duaklir Genuair -valmistetta käytettäessä.

Yleisimmin ilmoitettuja Duaklir Genuair -hoidon yhteydessä ilmenneitä haittavaikutuksia ovat nenänielun tulehdus (7,9 %) ja päänsärky (6,8 %).

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Duaklir Genuair -valmisteen kliininen kehitysohjelma suoritettiin potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea keuhkohtaumatauti. Yhteensä 1 222 potilasta hoidettiin Duaklir Genuair 340 mikrogrammaa / 12 mikrogrammaa valmistella. Lääkkeen haittavaikutusten esiintyvyys perustuu vakioimattomiin haittavaikutusten ilmaantuvuuksiin, jotka havaittiin Duaklir Genuair 340 mikrogrammaa /12 mikrogrammaa -valmistella vähintään kuusi kuukautta kestäneiden, satunnaistettujen, lumelääkekontrolloitujen vaiheen III kliinisten tutkimusten yhdistetyssä analyysissä tai valmisteen yksittäisistä vaikuttavista aineista saatuihin kokemuksiin.

Haittavaikutusten esiintyvyys on määritelty seuraavasti: 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 ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Suosittelutermi	Yleisyys
Infektiot	Nenänielun tulehdus	Yleinen
	Virtsatie-tulehdus	
	Sinuiitti	
	Hampaan märkäpesäke	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Harvinainen
	Angioedeema	Tuntematon
	Anafylaktinen reaktio	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia	Melko harvinainen
	Hyperglykemia	Melko harvinainen
Psykkiset häiriöt	Unettomuus	Yleinen
	Ahdistuneisuus	
Hermosto	Kiihtyneisyys	Melko harvinainen
	Päänsärky	Yleinen
Huimaus		
Silmät	Vapina	Melko harvinainen
	Makuhäiriö	
Silmät	Hämärtynyt näkö	Melko harvinainen
	Sydän	Takykardia
Sydänsähkökäyrässä pidentynyt QTc-aika		
Sydämentykytys		
Angina pectoris		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Yleinen
	Dysfonia	Melko harvinainen
	Kurkun ärtyminen	
	Bronkospasmi mukaan lukien paradoksaalinen bronkospasmi	Harvinainen

Ruoansulatuselimistö	Ripuli Pahoinvointi Suun kuivuminen	Yleinen
	Stomatiitti	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma Kutina	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky Lihasspasmit	Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsaumpi	Melko harvinainen
Tutkimukset	Kohonnut veren kreatiinikinaasi	Yleinen
	Kohonnut verenpaine	Melko harvinainen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Duaklir Genuair -valmisteen yliannostuksen hallinnasta on vain niukasti näyttöä. Suuret Duaklir Genuair -annokset saattavat aiheuttaa voimistuneita antikolinergisia ja/tai β_2 -adrenergisia löydöksiä ja oireita, joista yleisimpiin kuuluvat näön hämärtyminen, suun kuivuminen, pahoinvointi, lihasspasmit, vapina, päänsärky, sydämentykytys ja kohonnut verenpaine.

Duaklir Genuair -valmisteen käyttö tulee keskeyttää yliannostustapauksessa. Tuki- tai oireenmukainen hoito on tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, adrenergiset lääkeaineet yhdistelmävalmisteina antikolinergien kanssa, ATC-koodi: R03AL05.

Vaikutusmekanismi

Duaklir Genuair sisältää kahta keuhkoputkia avaavaa lääkeainetta; aklidinium on pitkävaikutteinen muskariiniantagonisti (tunnetaan myös nimellä antikolinergi), ja formoteroli on pitkävaikutteinen β_2 -adrenerginen agonisti. Näiden eri vaikutusmekanismilla toimivien aineiden yhdistelmän tuloksena saadaan suurempi teho verrattuna jompaankumpaan lääkeaineeseen yksinään. Keuhkojen keskeisten ja ääreisilmateiden muskariinireseptori- ja β_2 -adrenoreseptoritiheyden eron vuoksi muskariiniantagonistit ovat tehokkaampia rentouttamaan keskeisiä ilmaita, kun taas β_2 -adrenergiset agonistit rentouttavat ääreisilmaita tehokkaammin; sekä keskeisten että ääreisilmateiden rentouttaminen yhdistelmävalmisteillä voi selittää suotuisan vaikutuksen keuhkojen toimintaan. Lisätietoja näistä kahdesta lääkeaineesta kerrotaan alla.

Aklidinium on kompetitiivinen, selektiivinen muskariinireseptoriantagonisti, jonka viipymä M_3 -reseptoreissa on pidempi kuin M_2 -reseptoreissa. M_3 -reseptorit välittävät hengitysteiden sileän

lihaksen supistumista. Inhaloitu aklidiniumbromidi vaikuttaa keuhkoissa paikallisesti estäen hengitysteiden sileän lihaksen M₃-reseptoreita ja saaden aikaan bronkodilataation. Aklidiniumin on myös osoitettu tuottavan keuhkohtaumatautia sairastaville potilaille hyötyä oireiden vähenemisenä, parantuneena tautikohtaisena terveystilana, pahenemisvaiheiden vähentymisenä ja parantuneena liikuntakestävyytensä. Aklidiniumbromidi hajoaa plasmassa nopeasti, ja sen vuoksi systeemiset antikolinergiset hättävähäikutukset ovat vähäisiä.

Formoteroli on voimakas, selektiivinen β₂-adrenergisen reseptorin agonisti. Keuhkoputkia laajentava vaikutus aiheutuu suorasta hengitysteiden sileän lihaksen relaksaatiovaikutuksesta, joka puolestaan johtuu syklisen AMP:n lisääntymisestä adenylattisyklaasin aktivaation kautta. Keuhkotoimintaa parantavan vaikutuksensa lisäksi formoterolin on osoitettu lievittävän keuhkohtaumataudin oireita ja kohentavan sitä sairastavien potilaiden elämänlaatua.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tutkimukset valmisteen kliinisestä tehosta osoittivat, että Duaklir Genuair paransi kliinisesti merkittävästi keuhkojen toimintaa (mitattuna uloshengityksen sekuntikapasiteettina, FEV₁) 12 tunnin ajan lääkkeen ottamisesta.

Duaklir Genuairin vaikutus alkoi nopeasti 5 minuutissa ensimmäisestä inhaloidusta annoksesta verrattuna lumelääkkeeseen (p < 0,0001). Duaklir Genuairin vaikutuksen alkaminen oli verrattavissa 12 mikrogrammaan nopeavaikutteista β₂-agonistia formoterolia. Keuhkoputkia avaava enimmäisvaikutus (FEV₁:n huippuarvo) verrattuna lähtötasoon oli nähtävissä päivästä yksi alkaen (304 ml) ja säilyi kuusi kuukautta kestäneen hoitajakson ajan (326 ml).

Sydämen elektrofysiologia

Noin 4 000 keuhkohtaumatautipotilaalla suoritetuissa, 6-12 kuukautta kestäneissä Duaklir Genuair -hoitoa arvioivissa vaiheen III tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia EKG-parametreihin (mukaan lukien QT-aika) verrattuna aklidiniumiin, formoteroliin ja lumelääkkeeseen. Duaklir Genuair -hoidolla ei havaittu olevan kliinisesti merkittävä vaikutusta sydämen rytmiin 551 potilaalla (joista 114 sai Duaklir Genuair -valmistetta kaksi kertaa vuorokaudessa) 24 tunnin Holter-seurannassa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vaiheen III kliiniseen kehitysohjelmaan kuului noin 4 000 kliinisen keuhkohtaumatautidiagnoosin saanutta potilasta, ja ohjelma koostui kahdesta kuusi kuukautta kestäneestä satunnaistetusta, lumelääke- ja aktiivikontrolloidusta tutkimuksesta (ACLIFORM-COPD ja AUGMENT), AUGMENT-tutkimuksen kuusi kuukautta kestäneestä jatkotutkimuksesta ja näiden lisäksi yhdestä 12 kuukautta kestäneestä satunnaistetusta kontrolloidusta tutkimuksesta. Näiden tutkimusten aikana potilaat saivat jatkaa vakiintunutta hoitoaan inhaloitavilla kortikosteroideilla, pienienannoksilla suun kautta otettavilla kortikosteroideilla, happihoidoilla (jos alle 15 h/vrk) tai metyyliksantiineilla ja saivat käyttää salbutamolialia kohtauslääkkeenä.

Tehoa arvioitiin mittaamalla keuhkojen toimintaa sekä oireenmukaisten hoitotulosten, tautikohtaisen terveydentilan, kohtauslääkityksen ja pahenemisvaiheiden ilmaantumisen perusteella. Pitkän aikavälin turvallisuustutkimuksissa Duaklir Genuair teho säilyi ilman merkkejä takyfylyksista, kun hoito on kestänyt yli vuoden.

Vaikutus keuhkojen toimintaan

Kaksi kertaa vuorokaudessa otettuna Duaklir Genuair 340/12 mikrogrammaa paransi kliinisesti merkittävästi keuhkotoimintaa (FEV₁-arvolla, nopealla vitaalikapasiteetilla ja sisäänhengityskapasiteetilla arvioituna) verrattuna lumelääkkeeseen. Vaiheen III tutkimuksissa nähtiin kliinisesti merkittävä bronkodilatoiva vaikutus 5 minuutissa ensimmäisestä annoksesta ja vaikutus säilyi annosjaksojen välillä. Vaikutus säilyi kuusi kuukautta ja yhden vuoden kestäneiden vaiheen III tutkimusten ajan.

FEV₁ yksi tunti annoksen jälkeen ja FEV₁-jäännösarvo (verrattuna 400 mikrogrammaan aklidiniumia ja 12 mikrogrammaan formoterolia, vastaavasti) määriteltiin ensisijaisiksi päätetapahtumiksi molemmissa kuusi kuukautta kestäneissä vaiheen III pivotaalitutkimuksissa, joilla osoitettiin Duaklir Genuair -valmisteen formoterolin ja aklidiniumin keuhkoputkia avaava vaikutus.

ACLIFORM-COPD-tutkimuksessa Duaklir Genuair paransi FEV₁-arvoa yksi tunti annoksen jälkeen verrattuna lumelääkkeeseen (299 ml) ja aklidiniumiin (125 ml) (kumpikin $p < 0,0001$) sekä paransi FEV₁-jäännösarvoa verrattuna lumelääkkeeseen (143 ml) ja formoteroliin (85 ml) (kumpikin $p < 0,0001$). AUGMENT-tutkimuksessa Duaklir Genuair paransi FEV₁-arvoa yksi tunti annoksen jälkeen verrattuna lumelääkkeeseen (284 ml) ja aklidiniumiin (108 ml) (kumpikin $p < 0,0001$) sekä paransi FEV₁-jäännösarvoa verrattuna lumelääkkeeseen (130 ml) ja formoteroliin (45 ml) ($p < 0,01$).

Oireiden lievitys ja tautikohtainen terveydentila

Hengenahdistus ja muut symptomaattiset muutokset:

Duaklir Genuair lievensi potilaiden hengenahdistusta kliinisesti merkitsevästi (Transition Dyspnoea -indeksin [TDI] perusteella arvioituna). 6 kuukauden kohdalla todettiin TDI-pisteytyksen parantuminen 1,29 yksiköllä lumelääkkeeseen verrattuna ACLIFORM-COPD-tutkimuksessa ($p < 0,0001$) ja 1,44 yksiköllä AUGMENT-tutkimuksessa ($p < 0,0001$). Kliinisesti merkitsevän TDI-pisteytyksen paranemisen (määritelmänä nousu vähintään yhdellä yksiköllä) lähtötasoon nähden saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus oli suurempi Duaklir Genuair -valmistetta käyttäneillä kuin lumelääkettä käyttäneillä ACLIFORM-COPD -tutkimuksessa (64,8 % verrattuna 45,5 %:iin, $p < 0,001$) ja AUGMENT-tutkimuksessa (58,1 % verrattuna 36,6 %:iin, $p < 0,0001$).

Näiden kahden tutkimuksen yhdistetyn analyysin perusteella Duaklir Genuair -valmisteen käytön todettiin liittyvän tilastollisesti merkitsevästi enemmän parantuneeseen TDI-yhteispisteytykseen verrattuna aklidiniumiin (0,4 yksikköä, $p = 0,016$) tai formoteroliin (0,5 yksikköä, $p = 0,009$). Tämän lisäksi suuremmalla osalla Duaklir Genuair -valmistetta saaneista potilaista ilmeni kliinisesti merkitsevä paraneminen TDI-yhteispisteytyssä verrattuna joko aklidiniumiin (61,9 % verrattuna arvoon 55,7 %; $p = 0,056$) tai formoteroliin (61,9 % verrattuna arvoon 57,0 %; $p = 0,100$).

Duaklir Genuair lievensi keuhkohtaumataudin päiväsaikaan ilmeneviä oireita, kuten 'hengenahdistus', 'rinnassa tuntuvat oireet' ja 'yskä ja yskös', (arvioituna hoitotehoa mittaavalla E-RS-kyselyllä) sekä yöaikaisia ja varhaisen aamun oireita ja varhaisen aamun toimia rajoittavia oireita verrattuna lumelääkkeeseen, aklidiniumiin ja formoteroliin, mutta oireiden lievittyminen ei aina ollut tilastollisesti merkitsevä. Aklidiniumi/formoteroli ei vähentänyt tilastollisesti merkitsevästi keuhkohtaumataudista johtuvia yöaikaisia heräämisiä verrattuna lumelääkkeeseen tai formoteroliin.

Terveyteen liittyvä elämänlaatu:

Duaklir Genuair paransi tautikohtaista terveydentilaa (St. George's Respiratory -kyselylomakkeella [SGRQ] arvioituna) AUGMENT-tutkimuksessa, jossa SGRQ-pistetys parani -4,34 yksiköllä verrattuna lumelääkkeeseen ($p < 0,0001$). Kliinisesti merkitsevän kohentumisen SGRQ-pisteytyksessä lähtötasoon nähden (määritelmänä nousu vähintään 4 yksiköllä) saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus AUGMENT-tutkimuksessa oli suurempi Duaklir Genuair -valmistetta käyttäneillä (58,2 %) verrattuna lumelääkkeeseen (38,7 %, $p < 0,001$). ACLIFORM-COPD -tutkimuksessa havaittiin vain pieni lasku verrattuna lumelääkkeeseen ennakoitua suuremman lumelääkevasteen vuoksi ($p = 0,598$). Kliinisesti merkitsevän kohennuksen lähtötasoon nähden saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus oli 55,3 % Duaklir Genuair -valmistetta käyttäneillä ja 53,2 % lumelääkettä käyttäneillä ($p = 0,669$).

Näiden kahden tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä Duaklir Genuair paransi SGRQ-kokonaispisteytystä enemmän verrattuna formoteroliin (-1,7 yksikköä; $p = 0,018$) tai aklidiniumiin (-0,79 yksikköä, $p = 0,273$). Tämän lisäksi suuremmalla osalla Duaklir Genuairia saaneista potilaista saatiin kliinisesti merkitsevä paraneminen SGRQ-yhteispisteytyksessä verrattuna joko aklidiniumiin (56,6 % verrattuna arvoon 53,9 %; $p = 0,603$), tai formoteroliin (56,6 % verrattuna arvoon 52,2 %; $p = 0,270$).

Keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden väheneminen

Kahden kuusi kuukautta kestäneen vaiheen III tutkimuksen yhdistetyt analyysit osoittivat tilastollisesti merkitsevän, 29 % suuruisen, keskivaikeiden tai vaikeiden pahenemisvaiheiden (vaativat antibiootti- tai kortikosteroidihoitoa tai johtivat sairaalahoitoon) vähenemisen Duaklir Genuair -valmistetta käytettäessä verrattuna lumelääkkeeseen (arvot potilasta ja vuotta kohti: 0,29 Duaklir Genuair -ryhmässä ja 0,42 lumelääkeryhmässä, $p = 0,036$).

Tämän lisäksi aika ensimmäiseen keskivaikeaan tai vaikeaan pahenemisvaiheeseen piteni tilastollisesti merkitsevästi Duaklir Genuairia käytettäessä verrattuna lumelääkkeeseen (riskisuhde = 0,70; $p = 0,027$).

Kohtauslääkkeen käyttö

Duaklir Genuair vähensi kohtauslääkkeen käyttötarvetta kuuden kuukauden aikana verrattuna lumelääkkeeseen (0,9 henkäyksellä/vrk [$p < 0,0001$]), aklidiniumiin (0,4 henkäyksellä/vrk [$p < 0,001$]) ja formoteroliin (0,2 henkäyksellä/vrk [$p = 0,062$]).

Keuhkotilavuudet, liikuntakestävyys ja fyysinen aktiivisuus

Duaklir Genuair -valmisteen vaikutusta keuhkotilavuuksiin, liikuntakestävyyteen ja fyysiseen aktiivisuuteen tutkittiin 8 viikon mittaisessa rinnakkaisryhmillä toteutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla, joilla ilmenee hyperinflaatiota (toiminnallinen jäännöstilavuus [FRC] > 120 %).

4 viikon hoidon jälkeen todettiin viitteitä siitä, että Duaklir Genuair paransi lumelääkkeeseen verrattuna aamulla ennen lääkannoksen ottamista mitattua toiminnallista jäännöstilavuutta (trough) lähtötilanteesta (ensisijainen päätemuuttuja), mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (-0,125 l; 95 %:n luottamusväli = (-0,259, 0,010); $p = 0,069^*$). Duaklir Genuair paransi 2–3 tunnin kuluttua annoksen saamisesta mitattuja keuhkotilavuuksia lumelääkkeeseen verrattuna (toiminnallinen jäännöstilavuus = -0,366 l [95 %:n luottamusväli = -0,515, -0,216; $p < 0,0001$]; jäännöstilavuus = -0,465 l [95 %:n luottamusväli = -0,648, -0,281; $p < 0,0001$] ja sisäänhengityskapasiteetti = 0,293 l [95 %:n luottamusväli = 0,208, 0,378; $p < 0,0001$]).

8 viikon hoidon jälkeen Duaklir Genuair oli parantanut myös liikuntakestävyysaikaa lumelääkkeeseen nähden (55 sekuntia [95 %:n luottamusväli = 5,6, 104,8; $p = 0,0292$]; lähtötilanne: 456 sekuntia).

4 viikon hoidon jälkeen Duaklir Genuair oli parantanut päivittäistä askelmäärää lumelääkkeeseen verrattuna (731 askelta/vrk; 95 %:n luottamusväli = 279, 1 181; $p = 0,0016$) ja vähentänyt passiivisten potilaiden ($< 6 000$ askelta vuorokaudessa) prosentuaalista osuutta (40,8 % verrattuna 54,5 %:iin; $p < 0,0001$). Duaklir Genuair -hoitoa saaneilla potilailla PROactive-kokoaispistemäärissä havaittiin parannuksia lumelääkkeeseen verrattuna ($p = 0,0002$).

Molempien hoitoryhmien potilaat noudattivat lisäksi 4 viikon ajan liikuntakäyttötymistä muuttavaa ohjelmaa. Päivittäisten askelten määrä säilyi Duaklir Genuair -hoitoryhmässä ennallaan aikaansaaden hoitovaikutuksen lumelääkeryhmään verrattuna (510 askelta/vrk ($p = 0,1588$)). Lisäpassiivisten potilaiden ($< 6 000$ askelta vuorokaudessa) prosentuaalinen osuus pieneni (41,5 % verrattuna 50,4 %:iin; $p = 0,1134$).

*Ensisijaisen päätemuuttujan suhteen ei saavutettu tilastollista merkitsevyyttä, joten kaikki toissijaisten päätemuuttujien p-arvot testataan nimellisellä merkitsevyydellä 0,05, eikä varsinaista tilastollista päättelyä voida tehdä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Duaklir Genuair -valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasalaryhmien keuhkohtaumatautiin hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kun aklidinium ja formoteroli annettiin yhdessä inhalaationa, kummankaan lääkeaineen farmakokinetiikassa ei esiintynyt relevantteja eroja verrattuna siihen, mitä havaittiin kummankin lääkeaineen annossa erikseen.

Imeytyminen

Yhden Duaklir Genuair 340/12 mikrogrammaa -inhalaatioannoksen jälkeen aklidinium ja formoteroli imeytyivät nopeasti plasmassa ja huippupitoisuudet plasmassa saavutettiin terveiden tutkimushenkilöiden elimistössä 5 minuutin kuluessa inhalaatiosta ja keuhkohtaumapotilaiden elimistössä 24 minuutissa. Aklidiniumin ja formoterolin vakaan tilan huippupitoisuudet plasmassa saavutettiin inhalaation jälkeen 5 minuutissa (Duaklir Genuair -valmistetta kahdesti vuorokaudessa 5 päivän ajan) keuhkohtaumapotilailla. Huippupitoisuudet olivat 128 pg/ml (aklidinium) ja 17 pg/ml (formoteroli).

Jakautuminen

Genuair-inhalaattorin kautta inhaloidun aklidiniumin kokonaiskulkeutuma keuhkoihin on keskimäärin 30 % mitatusta annoksesta. Aklidiniumin sitoutuminen plasman proteiineihin määritettynä *in vitro* tuotti tuloksen, joka todennäköisesti ilmaisi metaboliittien sitoutumista, sillä aklidiniumbromidi hydrolysoituu nopeasti plasmassa; karboksyyliihappometaboliitti sitoutuu plasman proteiineihin 87-prosenttisesti ja alkoholimetaboliitti 15-prosenttisesti. Pääasiallinen aklidiniumia sitova plasman proteiini on albumiini.

61-64 % formoterolista sitoutuu plasman proteiineihin (34 % sitoutuu pääasiallisesti albumiiniin). Terapeuttisten annosten pitoisuusalueilla ei saavuteta sitoutumispaikkojen kyllästymistä.

Biotransformaatio

Aklidinium hydrolysoituu nopeasti ja kattavasti sen farmakologisesti inaktiiviseksi alkoholi- ja karboksyyliihappojohdannaisiksi. Happometaboliitin tasot plasmassa ovat noin 100-kertaisia alkoholimetaboliittien tasoihin sekä inhalaatiosta saatavaan muuttumattomaan vaikuttavaan aineeseen verrattuna. Hydrolysoituminen tapahtuu sekä kemiallisesti (ei-entsymaattisesti) että entsymaattisesti esteraasien kautta. Butyryylikoliiniesteraasi on pääasiallinen esteraasi hydrolysoitumisessa. Inhaloidun aklidiniumin pieni absoluuttinen hyötyosuus (< 5 %) johtuu siitä, että keuhkoihin kertynyt tai nielty aklidinium hydrolysoituu perusteellisesti systeemisesti ja presysteemisesti. CYP450-entsyymien kautta tapahtuvalla biotransformaatiolla on vähäinen osuus aklidiniumin metabolisessa kokonaispuhdistumassa. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että terapeuttisina annoksina aklidinium tai sen metaboliitit eivät inhiboi tai indusoi mitään sytokromi P450:n (CYP450) entsyymejä eivätkä inhiboi esteraaseja (karboksyyliesteraasi, asetyylikoliiniesteraasi ja butyryylikoliiniesteraasi). *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että aklidinium ja sen metaboliitit eivät ole P-glykoproteiinin substraatteja tai estäjiä.

Formoteroli poistuu pääasiallisesti aineenvaihdunnan kautta. Päämetaboliareitti on suora glukuronisaatio, ja lisämetaboliareitti on O-demetylaatio, jota seuraa glukuronidin konjugaatio. Sytokromi P450:n isoentsyymit CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 ja CYP2A6 osallistuvat formoterolin O-demetylaatioon. Formoteroli ei estä CYP450-entsyymejä terapeuttisesti oleellisilla pitoisuuksilla.

Eliminaatio

Duaklir Genuair 340/12 mikrogrammaa -inhalaatioannoksen antamisen jälkeen, kun plasmanäytteitä otettiin 24 tunnin ajan annoksen antamisesta, aklidiniumbromidin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika oli 11–33 tuntia ja formoterolin 12–18 tuntia.

Sekä aklidiniumilla että formoterolilla havaitut keskimääräiset efektiiviset puoliintumisajat* (akkumulaatiosuhteen perusteella) ovat noin 10 tuntia.

**Puoliintumisaika, joka vastaa valmisteen akkumulaatiota ja perustuu tiedossa olevaa annosta käyttämällä toteutettuun hoitoon.*

Radioaktiivisesti merkitystä, terveille tutkimushenkilöille laskimoon annetusta 400 mikrogrammasta aklidiniumia erittyi muuttumattomana aklidiniumbromidina virtsaan noin 1 %. Enintään 65 % annoksesta eliminoitui metaboliitteina virtsaan ja enintään 33 % metaboliitteina ulosteeseen. Terveiden tutkimushenkilöiden ja keuhkohtaumatautipotilaiden inhaloitua 200 mikrogrammaa tai 400 mikrogrammaa aklidiniumia oli virtsaan erittyneen muuttumattoman aklidiniumin määrä hyvin vähäinen, noin 0,1 % annetusta annoksesta. Tämä viittaa siihen, että munuaispuhdistumalla on vähäinen osuus aklidiniumin plasman kokonaispuhdistumassa.

Suurin osa formoteroliannoksesta metaboloituu maksassa ja eliminoituu munuaisten kautta. Inhaloinnin jälkeen 6-9 % formoteroliannoksesta erittyi muuttumattomana tai suorina formoterolin konjugaatteina virtsaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Farmakokineettisiä tutkimuksia aklidiniumin ja formoterolin yhdistelmällä ei ole suoritettu iäkkäillä potilailla. Koska aklidiniumin tai formoterolin annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille, aklidiniumin ja formoterolin yhdistelmän annoksen muuttaminen potilaille ei myöskään ole tarpeen.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Ei ole tietoja aklidiniumin ja formoterolin yhdistelmän erityisestä käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Koska aklidiniumin tai formoterolin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoimintaa, aklidiniumin ja formoterolin yhdistelmän annoksen muuttaminen ei myöskään ole tarpeen.

Rotu

Toistuvien Duaklir Genuair 340/12 mikrogrammaa -inhalaatioiden jälkeen AUC-arvoilla mitatut systeemiset aklidinium- ja formoterolialtistukset olivat japanilaisilla ja valkoihoisilla potilailla yhtä suuret.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten, aklidiniumilla ja formoterolilla tehtyjen tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Prekliinisissä tutkimuksissa aklidiniumin havaittiin lisääntymistoksisuutta (sikiötoksiset vaikutukset) ja vaikutusta hedelmällisyyteen (lievä lasku hedelmöitymisluvussa ja keltarauhasten määrässä sekä munasolun kiinnittymistä edeltäviä ja sen jälkeisiä keskenmenoja) vain ihmisen enimmäisannoksia huomattavasti suuremmilla annoksilla. Kliinisen käytön kannalta niiden merkitys on siten vähäinen.

Suuret systeemiset formoteroliannokset heikensivät hedelmällisyyttä (kiinnittyneen munasolun keskenmeno) rotilla, heikensivät aikaista syntymänjälkeistä eloonjäätymistä ja pienensivät syntymäpainoa. Kohdun leiomyomien esiintymistiheydessä havaittiin pieni kasvu rotilla ja hiirillä; tämä katsotaan luokkavaikutukseksi jyrksijöillä, joita on altistettu pitkään suurille β_2 -adrenoreseptoriantagonistiannoksille.

Prekliinisissä aklidiniumin/formoterolin vaikutuksia kardiovaskulaarisiin parametreihin arvioivissa tutkimuksissa havaittiin nopeutunutta sydämensykyä ja rytmihäiriöitä vain ihmisen enimmäisannoksia huomattavasti suuremmilla annoksilla. Kliinisen käytön kannalta niiden merkitys on siten vähäinen. Nämä vaikutukset ovat tunnettuja, voimistuneita β_2 -agonistien farmakologisia vasteita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käytettävä 60 päivän aikana suojaussin avaamisesta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä Genuair-inhalaattori suljetussa suojaussissa, kunnes aloitat lääkkeen käytön.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Genuair-inhalaattori on useista osista koostuva laite, joka on valmistettu muovista (polykarbonaatista, akryylnitriilibutadieenistyreeneistä, polyasetaalista, polybuteenitereftalaatista, polypropeenista, polystyreenistä) ja ruostumattomasta teräksestä. Se on väriltään valkoinen ja siinä on kiinteä annoslaskuri ja oranssi annostelupainike. Suukappale on peitetty irrotettavalla oranssinvärisellä suojakorkilla. Inhalaattori toimitetaan sinetöidyssä, alumiinifoliosta valmistetussa suojaussissa, jossa on silikageelikuivausainetta sisältävä pussi.

Pakkaus, jossa on yksi 30 annosta sisältävä inhalaattori.

Pakkaus, jossa on yksi 60 annosta sisältävä inhalaattori.

Pakkaus, jossa on kolme 60 annosta sisältävää inhalaattoria.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käyttöohjeet

Aluksi:

Lue nämä käyttöohjeet ennen kuin käytät lääkevalmistetta.

Tutustu Genuair-inhalaattorin osiin.

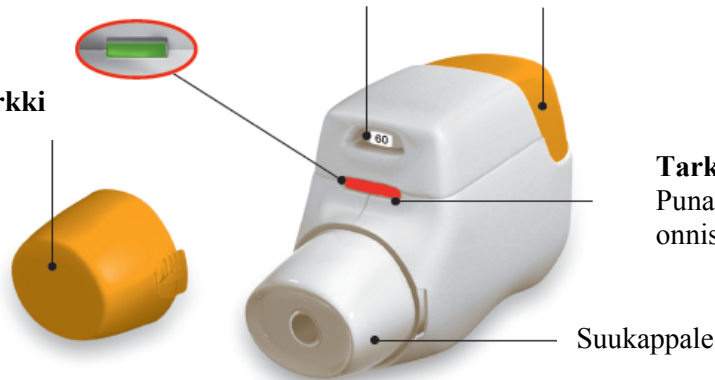
Tarkistusikkuna

Vihreä = inhalaattori on valmis käytettäväksi

Annoslaskuri

Oranssi painike

Suojakorkki



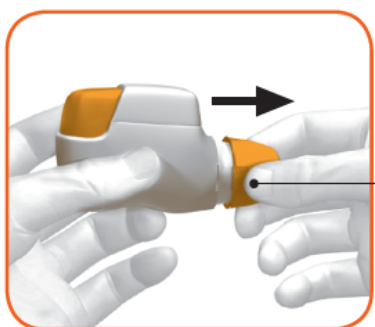
Tarkistusikkuna

Punainen = varmistaa onnistuneen inhalaation

Kuva A

Ennen käyttöä:

- Repäise suljettu pussi auki ennen ensimmäistä käyttökertaa ja ota inhalaattori pussista. Voit heittää pussin ja kuivausainetta sisältävän pussin roskeen.
- Älä paina oranssia painiketta ennen kuin olet valmis ottamaan annoksen.
- Poista suojakorkki puristamalla kevyesti sen kummallakin puolella näkyviä nuolia (kuva B).



Purista ja vedä

Kuva B

VAIHE 1: Valmistele annos

- 1.1 Tarkista suukappaleen aukko ja varmista, ettei mikään tuki suukappaletta (kuva C).
- 1.2 Tarkista tarkistusikkuna (sen pitäisi olla punainen, kuva C).



Kuva C

- 1.3 Pidä inhalaattori vaakatasossa siten, että suukappale on itseesi päin ja oranssi painike on ylhäällä (kuva D).



Kuva D

- 1.4 Paina oranssi painike kokonaan alas ladataksesi annoksen (kuva E).

Kun painat painikkeen kokonaan alas, tarkistusikkunan väri muuttuu punaisesta vihreäksi.

Varmista, että oranssi painike on ylhäällä. **Älä kallista.**

- 1.5 Vapauta oranssi painike (kuva F).

Varmista, että vapautat painikkeen, jotta inhalaattori toimii oikein.



Kuva E



Kuva F

Pysähdy ja tarkista:

- 1.6 Varmista, että tarkistusikkunan väri on nyt vihreä (kuva G).

Lääkevalmiste on valmiina inhalaatiota varten.

Siirry vaiheeseen 2: Lääkevalmisteen inhalointi.



Kuva G

Mitä tehdä, jos tarkistusikkunan väri on yhä punainen painikkeen painamisen jälkeen (kuva H).



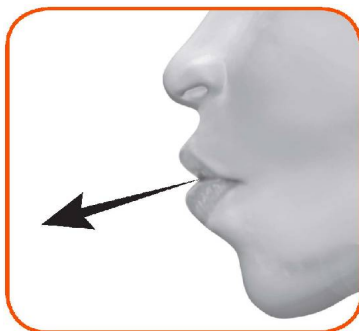
Kuva H

Annos ei ole valmis. **Palaa vaiheeseen 1 Valmistele annos ja toista vaiheet 1.1–1.6.**

VAIHE 2: Lääkevalmisteen inhalointi

Lue vaiheet 2.1–2.7 ennen käyttöä. Älä kallista.

- 2.1 Pidä inhalaattori kaukana suusta ja **hengitä keuhkot tyhjiksi**. Älä koskaan uloshengitä inhalaattoriin (kuva I).



Kuva I

- 2.2 Pidä pää suorassa, aseta suukappale huulten väliin ja sulje huulet tiukasti suukappaleen ympärille (kuva J).

Älä pidä oranssia painiketta alas painettuna sisäänhengityksen aikana.



Kuva J

- 2.3 Sisäänhengitä **voimakkaasti ja syvään** suun kautta. Jatka sisäänhengitystä niin kauan kuin mahdollista.

Naksahdus kertoo, että inhaloit oikein. Jatka sisäänhengitystä myös naksahduksen kuulemisen jälkeen niin kauan kuin mahdollista. Kaikki potilaat eivät kuule naksahdusta. Varmista tarkistusikkunasta, että olet inhaloinut oikein.

- 2.4 Ota inhalaattori pois suusta.
2.5 Pidätä hengitystä niin kauan kuin mahdollista.
2.6 Hengitä hitaasti ulos poispäin inhalaattorista.

Jotkut potilaat saattavat tuntea hiukasmaisen tunteen suussaan tai hiukan makean tai kitkerän maun. Älä ota uutta annosta, vaikka et huomaisi mitään makua tai tuntisi hiukkasia sisäänhengityksen jälkeen.

Pysähdy ja tarkista:

- 2.7 Varmista, että tarkistusikkunan väri on nyt punainen (kuva K). Tämä tarkoittaa, että olet inhaloinut lääkevalmisteen oikein.



Kuva K

Mitä tehdä, jos tarkistusikkunan väri on yhä vihreä inhalaation jälkeen (kuva L).



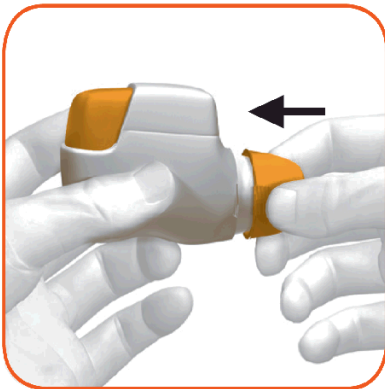
Kuva L

Tämä tarkoittaa, että et ole inhaloinut lääkevalmistetta oikein. **Palaa vaiheeseen 2 Lääkevalmisteen inhalointi ja toista kohdat 2.1–2.7.**

Jos tarkistusikkuna ei vielä muutu punaiseksi, olet ehkä unohtanut vapauttaa oranssin painikkeen ennen inhalointia tai et ole hengittänyt sisään tarpeeksi voimakkaasti. Jos näin käy, yritä uudelleen. Varmista, että olet vapauttanut oranssin painikkeen, ja hengitä keuhkot tyhjiksi. Hengitä sitten sisään voimakkaasti ja syvään suukappaleen läpi.

Ota yhteyttä lääkäriin, jos tarkistusikkunan väri on yhä vihreä usean yrityksen jälkeen.

Laita suojakorkki takaisin suukappaleeseen jokaisen käyttökerran jälkeen (kuva M) estääksesi inhalaattorin altistumisen pölylle tai muille materiaaleille. Sinun on hävitettävä inhalaattori, jos hukkaat suojakorkin.



Kuva M

Lisätietoa:

Mitä sinun on tehtävä, jos vahingossa valmistelet annoksen?

Säilytä inhalaattori niin, että suojakorkki on paikallaan, kunnes on aika ottaa seuraava lääkeannos. Poista sitten suojakorkki ja aloita kohdasta 1.6.

Kuinka annoslaskuri toimii?

- Annoslaskuri näyttää, kuinka monta annosta inhalaattorissa on jäljellä (kuva N).
- Ensimmäisellä käyttökerralla yksi inhalaattori sisältää vähintään 60 annosta tai vähintään 30 annosta pakkauskoon mukaan.
- Aina kun lataat annoksen painamalla oranssia painiketta, annoslaskuri siirtyy hieman seuraavaa numeroa kohti (50, 40, 30, 20, 10 tai 0).

Milloin tarvitset uuden inhalaattorin?

Ota uusi inhalaattori käyttöön:

- jos inhalaattori vaikuttaa vaurioituneelta tai jos hukkaat suojakorkin tai
- kun annoslaskuriin ilmestyy **punainen nauha**; tämä tarkoittaa, että lähestyt viimeistä annosta (kuva N), tai
- jos inhalaattori on tyhjä (kuva O).

Annoslaskuri siirtyy alaspäin kymmenien välein: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



Kuva N

Kuinka tiedät, että inhalaattori on tyhjä?

Kun oranssi painike ei enää palaa kokonaan yläasentoon ja se lukittuu keskiasentoon, olet ottanut viimeisen annoksen (kuva O). Vaikka oranssi painike on lukittu, voit kuitenkin ottaa viimeisen annoksen. Sen jälkeen inhalaattoria ei voi enää käyttää ja sinun on otettava käyttöön uusi inhalaattori.



Kuva O

Kuinka puhdistat inhalaattorin?

Älä KOSKAAN käytä vettä inhalaattorin puhdistamiseen, sillä se voi vahingoittaa lääkevalmistetta.

Jos haluat puhdistaa inhalaattorin, voit pyyhkiä suukappaleen ulkopuolelta kuivalla liinalla tai paperipyyhkeellä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/14/964/001
EU/1/14/964/002
EU/1/14/964/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2014.
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- 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

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.
Ctra. Nacional II, Km. 593
08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona
Espanja

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta veloitteet 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 sovitujen 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:

Kuvaus	Määräaika
Sovitun aklidiniumbromidiin liittyvän, kokonaiskuolleisuutta ja esitettyjä kardiovaskulaarisia turvallisuuspäätetapahtumia (sekä lisäksi päätetapahtumaa ”sydämen rytmihäiriöt”) aklidinium/formetoli-valmistetta käytävillä keuhkohtaumapotilailla arvioivan myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen (<i>post-authorisation safety study</i> , PASS) tulosten toimittaminen, lääketurvatyöryhmän hyväksymän protokollan mukaisesti.	2023

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duaklir Genuair 340 mikrogrammaa / 12 mikrogrammaa inhalaatiojauhe
aklidiniumi/formoterolifumaraattidihydraatti

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi potilaan saama annos sisältää 396 mikrogrammaa aklidiniumbromidia (joka vastaa 340 mikrogrammaa aklidiniumia) ja 11,8 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia.
Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe
1 inhalaattori sisältää 30 annosta
1 inhalaattori sisältää 60 annosta
3 inhalaattoria, joista jokainen sisältää 60 annosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Inhalaationa.

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

Käytettävä 60 päivän aikana suojaussin avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä Genuair-inhalaattori sinetöidyssä suojaussissa, kunnes aloitat sen käytön.

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/14/964/001 1 inhalaattori, jossa 60 annosta
EU/1/14/964/002 3 inhalaattoria, joissa jokaisessa 60 annosta
EU/1/14/964/003 1 inhalaattori, jossa 30 annosta

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

duaklir genuair

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ALUMIINISUOJAPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duaklir Genuair 340 mikrogrammaa / 12 mikrogrammaa inhalaatiojauhe
aklidiniumi/formoterolifumaraattidihydraatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytettävä 60 päivän aikana suojapussin avaamisesta.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Pidä Genuair-inhalaattori sinetöidyssä suojapussissa, kunnes aloitat sen käytön.

[nuoli] Revi tästä

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INHALAATTORIN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Duaklir Genuair 340 mikrog/12 mikrog inhalaatiojauhe
aklidiniumi/formoterolifumaraattidihydraatti

Inhalaationa.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käytettävä 60 päivän aikana suojaussin avaamisesta.
EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 annosta
60 annosta

6. MUUTA

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Duaklir Genuair 340 mikrogrammaa / 12 mikrogrammaa inhalaatiojauhe aklidiniumi/formoterolifumaraattidihydraatti

▼ 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 Duaklir Genuair on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Duaklir Genuair -valmistetta
3. Miten Duaklir Genuair -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Duaklir Genuair -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
Käyttöohjeet

1. Mitä Duaklir Genuair on ja mihin sitä käytetään

Mitä Duaklir Genuair on

Tämä lääke sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, akliidiniumia ja formoterolifumaraattidihydraattia. Kumpikin kuuluu keuhkoputkia laajentavien eli bronkodilatoivien lääkkeiden ryhmään. Keuhkoputkia laajentavat lääkkeet rentouttavat hengitysteiden lihaksia ja avaavat siten hengitysteitä ja helpottavat hengittämistä. Genuair-inhalaattori vie vaikuttavat aineet hengityksesi avulla suoraan keuhkoihisi.

Mihin Duaklir Genuair -valmistetta käytetään

Duaklir Genuair -valmistetta käytetään aikuisille potilaille, joilla on hengitysvaikeuksia kroonisen obstruktiivisen keuhkotaudin (COPD) eli keuhkohtaumataudin vuoksi. Keuhkohtaumataudissa hengitystiet ja keuhkorakkulat vaurioituvat tai tukkeutuvat. Aukaisemalla hengitysteitä lääke auttaa lieventämään oireita, kuten hengenahdistusta. Duaklir Genuair -valmisteen säännöllinen käyttö auttaa vähentämään keuhkohtaumataudin vaikutusta jokapäiväiseen elämääsi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Duaklir Genuair -valmistetta

Älä käytä Duaklir Genuair -valmistetta

- jos olet allerginen akliidiniumille, formoterolifumaraattidihydraatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Duaklir Genuair -valmistetta:

- jos sinulla on astma. Tätä lääkettä ei pidä käyttää astman hoitoon.
- jos sinulla on sydämeen liittyviä ongelmia
- jos sinulla on epilepsia

- jos sinulla on kilpirauhasongelmia (tyreotoksikoosi)
- jos sinulla on lisämunuaisen kasvain (feokromosytooma eli lisämunuaisydinkasvain)
- jos sinulla on virtsaamisvaikeuksia tai ongelmia suurentuneen eturauhasen vuoksi
- jos sinulla on ahdaskulmaglaukoomaksi kutsuttu silmäsairaus, joka korottaa painetta silmässä.

Lopeta Duaklir Genuair -valmisteen käyttö ja hakeudu lääkärin hoitoon välittömästi, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista:

- Jos tunnet äkillisen puristuksen rinnassa, sinulla on yskää, hengityksen vinkumista tai hengenahdistusta välittömästi lääkkeen käytön jälkeen. Ks. kohta 4.

Duaklir Genuair -valmistetta käytetään keuhkohtaumataudin pitkäaikaiseen ylläpitohoitoon. Sinun ei pidä käyttää tätä lääkettä äkillisen hengenahdistus- tai vinkumiskohtauksen hoitoon.

Jos keuhkohtaumataudin oireet (hengenahdistus, vinkuna, yskä) eivät parane tai pahenevat Duaklir Genuair -valmisteen käytön aikana, sinun tulee jatkaa valmisteen käyttöä, mutta hakeutua lääkäriin mahdollisimman pian, sillä saatat tarvita toisenlaista lääkitystä.

Jos näet halo-ilmiöitä (valokehiä) valojen ympärillä tai värittyneitä näkymiä, koet kipua tai epämiellyttäviä tuntemuksia silmissäsi tai näkösi sumenee ohimenevästi, hakeudu lääkäriin mahdollisimman pian.

Suun kuivumista on havaittu Duaklir Genuairin kaltaisten lääkevalmisteiden käytön yhteydessä. Pitkän ajan kuluessa suun kuivuminen saattaa aiheuttaa hammaskariesta. Sen vuoksi suuhygieniaan on tärkeää kiinnittää erityistä huomiota.

Lapset ja nuoret

Duaklir Genuair ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Duaklir Genuair

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Jos käytät Duaklir Genuair -valmistetta muiden lääkkeiden kanssa, Duaklir Genuair -valmisteen tai muiden ottamiesi lääkevalmisteiden teho saattaa muuttua.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät

- Duaklir Genuair -valmisteen kaltaisia lääkeaineita hengitysongelmien hoitoon
- lääkkeitä, jotka alentavat veren kaliumpitoisuutta. Näihin kuuluvat:
 - suun kautta otettavat kortikosteroidit (kuten prednisoloni)
 - nesteenpoistolääkkeet (kuten furosemidi tai hydroklooritiatsidi)
 - tietyt hengitysvaikeuksiin käytetyt lääkkeet (kuten teofylliini).
- beetasalpaajiksi kutsuttuja lääkkeitä (kuten atenololi tai propranololi), joita käytetään korkean verenpaineen tai muiden sydänsairauksien hoitoon tai glaukooman hoitoon (kuten timololi).
- lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa eräänlaisen muutoksen sydämen sähkötoiminnassa eli QT-ajan pidentymisen (näkyvät sydänsähkökäyrässä). Näihin lääkkeisiin kuuluvat seuraavat lääkkeet:
 - masennuslääkkeet (esimerkiksi monoamiinioksidaasin estäjät tai trisykliset masennuslääkkeet)
 - bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini)
 - allergialääkkeet (antihistamiinit).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Älä käytä Duaklir Genuair -valmistetta, jos olet raskaana tai imetät, ellei lääkäri toisin määrää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Duaklir Genuair -valmisteen käytöllä ei todennäköisesti ole vaikutusta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Joillakin potilailla tämä lääke saattaa aiheuttaa näön hämärtymistä tai huimausta. Jos sinulla esiintyy jompikumpi näistä sivuvaikutuksista, älä aja tai käytä koneita ennen kuin huimaus on loppunut ja näkösi on palautunut normaaliksi.

Duaklir Genuair -valmiste sisältää laktoosia

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Duaklir Genuair -valmistetta käytetään

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

- Suositeltu annos on yksi inhalaatio aamulla ja yksi inhalaatio illalla.
- Voit ottaa Duaklir Genuair -valmisteen milloin vain ennen ruoan tai juoman nauttimista tai niiden jälkeen.
- Duaklir Genuair -valmisteen vaikutus säilyy 12 tuntia, ja sen vuoksi sinun tulisi käyttää Duaklir Genuair -inhalaattoria aina samaan aikaan aamuisin ja iltaisin. Näin varmistat, että kehossasi on aina riittävästi lääkettä, jotta voit hengittää helpommin koko päivän ja yön. Ottamalla lääkkeen säännöllisin ajoin muistat paremmin myös käyttää sitä.
- Suositeltu annos sopii myös iäkkäille potilaille ja potilaille, joilla on munuais- tai maksavaivoja. Annoksen muuttaminen näille potilaille ei ole tarpeen.
- Duaklir Genuair on tarkoitettu inhalaatioon.
- **Käyttöohjeet:** Katso tämän pakkausselosteen lopussa olevista käyttöohjeista, miten Genuair-inhalaattoria käytetään. Käännä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, mikäli olet epävarma siitä, miten Duaklir Genuair -inhalaattoria käytetään.

Keuhkohtaumatauti on pitkäaikainen sairaus, ja sen vuoksi Duaklir Genuair -valmiste on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön. Tätä lääkettä on käytettävä joka päivä, kaksi kertaa vuorokaudessa eikä vain silloin, kun hengitysongelmia tai muita keuhkohtaumataudin oireita ilmenee.

Jos käytät enemmän Duaklir Genuair -valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet mielestäsi saattanut käyttää Duaklir Genuair -valmistetta enemmän kuin sinun pitäisi, on todennäköisempää, että sinulla ilmenee joitain sen haittavaikutuksista, kuten näön sumentuminen, suun kuivuminen, pahoinvointi, tärinä/vapina, päänsärky, sydämentykytys tai kohonnut verenpaine. Tästä syystä sinun pitää välittömästi ottaa yhteyttä lääkäriin tai hakeutua lähimpään päivystykseen. Näytä Duaklir Genuair -pakkaus. Saatat olla lääkärin hoidon tarpeessa.

Jos unohdat käyttää Duaklir Genuair -valmistetta

Jos unohdat Duaklir Genuair -annoksen, ota se mahdollisimman pian, ja ota seuraava annos tavalliseen ottamisaikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Duaklir Genuair -valmisteen käytön

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön. Jos haluat lopettaa hoidon, käänny ensin lääkärin puoleen, sillä oireesi saattavat pahentua.

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. Lopeta tämän lääkkeen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla:

- ilmenee kasvojen, kurkun, huulten tai kielen turpoamista (johon voi liittyä hengitys- ja nielemisvaikeuksia), vaikea-asteisia kutisevia paukamia iholla (nokkosihottuma), jotka saattavat olla merkkejä allergisesta reaktiosta. Tämän reaktion esiintymistiheyttä ei voida arvioida, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.
- ilmenee puristusta rinnassa, yskää, hengityksen vinkumista tai hengenahdistusta välittömästi lääkkeen käytön jälkeen. Nämä saattavat olla merkkejä ”paradoksaalisesta bronkospasmista” eli keuhkoputkien supistumiseksi kutsutusta tilasta, jossa hengitysteiden lihakset supistuvat voimakkaasti ja pitkäkestoisesti heti keuhkoputkia laajentavan lääkkeen oton jälkeen. Tätä reaktiota saattaa ilmetä harvoin (saattaa ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta).

Osa haittavaikutuksista saattaa olla vakavia: jos sinulla ilmenee jokin näistä haittavaikutuksista, kerro asiasta heti lääkärille.

Melko harvinaisia (saattaa esiintyä yhdellä henkilöllä 100:sta)

- lihasheikkous, lihasten nykyin ja/tai epänormaali sydämen rytmi, sillä nämä saattavat olla merkkejä alentuneesta veren kaliumpitoisuudesta
- väsymys, lisääntynyt janontunne ja/tai normaalia tiheämpi virtsaamisen tarve, sillä nämä saattavat olla merkkejä kohonneesta verensokerista
- sydämentykytys, sillä tämä saattaa olla merkki epätavallisen nopeasta sydämen sykkeestä tai poikkeavasta sydämen rytmistä

Harvinaisia (saattaa ilmetä yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

- äkillinen vaikeus hengittää tai niellä, kielen, kurkun, huulten tai kasvojen turpoaminen, ihottuma ja/tai kutina – saattavat olla merkkejä allergisesta reaktiosta

Muita Duaklir Genuair -valmisteen käytön yhteydessä mahdollisesti ilmeneviä haittavaikutuksia:

Yleisiä (enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- samanaikaisesti kipeä kurkku ja vuotava nenä – saattaa olla merkki nenänielun tulehduksesta
- päänsärky
- kivulias ja/tai usein toistuva virtsaaminen – saattaa olla merkki virtsatietulehduksesta
- yskä
- ripuli
- tukkoinen, vuotava nuhainen nenä ja/tai kipu tai paineen tunne poskilla tai otsalla – saattaa olla merkki poskiontelotulehduksesta
- huimaus
- lihaskouristukset
- pahoinvointi
- nukkumisvaikeudet
- suun kuivuminen
- lihaskipu
- märkäpesäke (tulehdus) hampaan tyven kudoksessa
- lihasperäisen proteiinin, kreatiinikinaasin, lisääntyminen veressä
- tärinä/vapina
- ahdistuneisuus

Melko harvinaisia

- nopea sydämen syke (takykardia)
- rintakipu tai puristava tunne rinnassa (angina pectoris)
- sumentunut näkö
- muutokset äänessä (dysfonia)
- virtsaamisvaikeudet tai tunne, että rakko ei tyhjenny kokonaan (virtsaumpi)
- tavallisesta poikkeava sydänkäyrä (pidentynyt QT-aika), joka voi mahdollisesti johtaa poikkeavaan sydämen rytmiin

- makuhäiriöt (dysgeusia)
- kurkun ärtyminen
- suutulehdus (stomatiitti)
- kohonnut verenpaine
- kiihtyneisyys
- ihottuma
- ihon kutina.

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. Duaklir Genuair -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä inhalaattorin etiketissä, pakkauksessa tai suojaussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Pidä Genuair-inhalaattori sinetöidyssä suojaussissa, kunnes aloitat sen käytön.

Käytettävä 60 päivän aikana suojaussin avaamisesta.

Älä käytä Duaklir Genuair -valmistetta, jos huomaat, että pakkaus on vaurioitunut tai avattu.

Viimeisen annoksen käyttämisen jälkeen inhalaattori on hävitettävä. 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 Duaklir Genuair sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat aklidinium ja formoterolifumaraattidihydraatti. Yksi potilaan saama annos (suukappaleen kautta saatava annos) sisältää 396 mikrogrammaa aklidiniumbromidia, joka vastaa 340 mikrogrammaa aklidiniumia ja 11,8 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia.
- Muu apuaine on laktoosimonohydraatti (ks. lisätietoja kohdan 2 lopusta ”Duaklir Genuair -valmiste sisältää laktoosia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Duaklir Genuair on valkoinen tai lähes valkoinen inhalaatiojauhe.

Genuair-inhalaattori on valkoinen laite, jossa on kiinteä annoslaskuri ja oranssi annostelupainike. Suukappale on peitetty irrotettavalla oranssinvärisellä suojakorkilla. Inhalaattori toimitetaan sinetöidyssä alumiinisuojaussissa, jossa on kuivausainetta sisältävä pussi. Kun inhalaattori on poistettu suojaussista, suojauspussi ja kuivausainetta sisältävä pussi on hävitettävä.

Toimitettavat pakkauskoost:

Pakkaus, jossa on yksi 30 annosta sisältävä inhalaattori.

Pakkaus, jossa on yksi 60 annosta sisältävä inhalaattori.

Pakkaus, jossa on kolme 60 annosta sisältävää inhalaattoria.

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Ruotsi

Valmistaja:

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. Nacional II, Km. 593

08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Espanja

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S

Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd
Tel: +353 1 284 6744

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

Käyttöohjeet

Tämä osio sisältää tietoa siitä, miten Genuair-inhalaattoria käytetään. On tärkeää että luet tämän tiedon, koska Genuair-inhalaattori saattaa toimia eri lailla kuin aikaisemmin käytössäsi olleet inhalaattorit. Genuair-inhalaattorin käyttöä esittelevän videon löydät myös osoitteesta www.genuair.com tai alla olevan koodin kautta. Jos sinulla on kysymyksiä inhalaattorin käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.



Käyttöohjeet on jaettu seuraaviin osiin:

- Aluksi
- Vaihe 1: Valmiste annos
- Vaihe 2: Lääkevalmisteen inhalointi
- Lisätietoa

Aluksi

Lue nämä käyttöohjeet ennen kuin käytät lääkervalmistetta.

Tutustu Genuair-inhalaattorin osiin.

Tarkistusikkuna

Vihreä = inhalaattori on valmis käytettäväksi

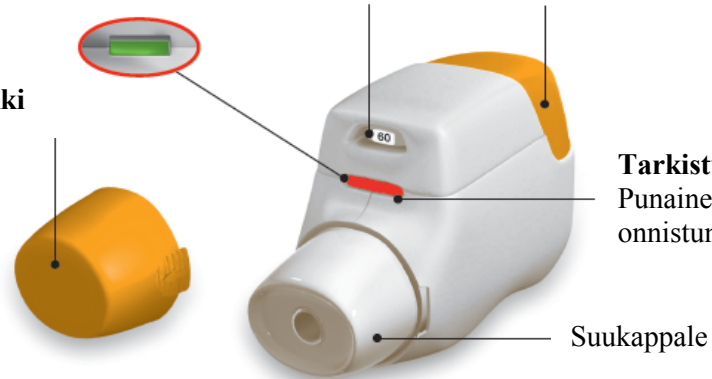
Annoslaskuri

Oranssi painike

Suojakorkki

Tarkistusikkuna

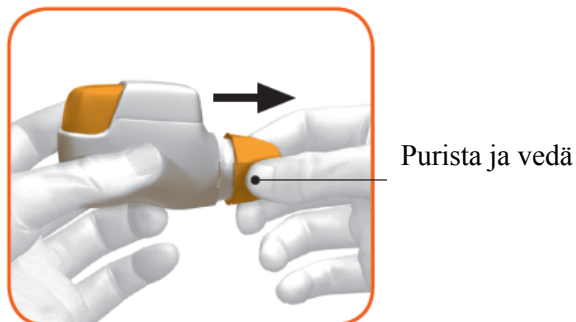
Punainen = varmistaa onnistuneen inhalaation



Kuva A

Ennen käyttöä:

- Repäise suljettu pussi auki ennen ensimmäistä käyttökertaa ja ota inhalaattori pussista. Voit heittää pussin ja kuivausainetta sisältävän pussin roskeen.
- Älä paina oranssia painiketta ennen kuin olet valmis ottamaan annoksen.
- Poista suojakorkki puristamalla kevyesti sen kummallakin puolella näkyviä nuolia (kuva B).



Kuva B

VAIHE 1: Valmistele annos

- 1.1 Tarkista suukappaleen aukko ja varmista, ettei mikään tuki suukappaletta (kuva C).
- 1.2 Tarkista tarkistusikkuna (sen pitäisi olla punainen, kuva C).



Kuva C

1.3 Pidä inhalaattori vaakatasossa siten, että suokappale on itseesi päin ja oranssi painike on ylhäällä (kuva D).



Kuva D

1.4 Paina oranssi painike kokonaan alas ladataksesi annoksen (kuva E).

Kun painat painikkeen kokonaan alas, tarkistusikkunan väri muuttuu punaisesta vihreäksi.

Varmista, että oranssi painike on ylhäällä. **Älä kallista.**

1.5 Vapauta oranssi painike (kuva F).

Varmista, että vapautat painikkeen, jotta inhalaattori toimii oikein.



Kuva E



Kuva F

Pysähdy ja tarkista:

1.6 Varmista, että tarkistusikkunan väri on nyt vihreä (kuva G).

Lääkevalmiste on valmiina inhalaatiota varten.

Siirry vaiheeseen 2: Lääkevalmisteen inhalointi.



Kuva G

Mitä tehdä, jos tarkistusikkunan väri on yhä punainen painikkeen painamisen jälkeen (kuva H).



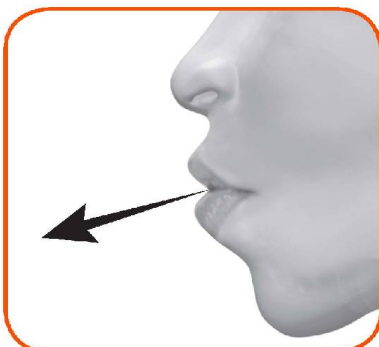
Kuva H

Annos ei ole valmis. **Palaa vaiheeseen 1 Valmistele annos ja toista vaiheet 1.1–1.6.**

VAIHE 2: Lääkevalmisteen inhalointi

Lue vaiheet 2.1–2.7 ennen käyttöä. Älä kallista.

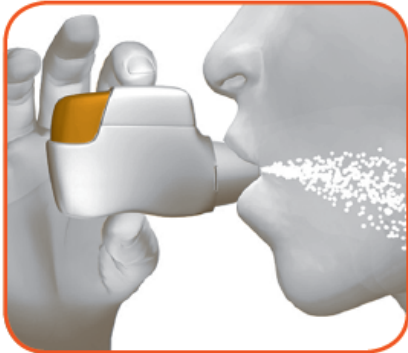
2.1 Pidä inhalaattori kaukana suusta ja **hengitä keuhkot tyhjiksi**. Älä koskaan uloshengitä inhalaattoriin (kuva I).



Kuva I

2.2 Pidä pää suorassa, aseta suukappale huulten väliin ja sulje huulet tiukasti suukappaleen ympärille (kuva J).

Älä pidä oranssia painiketta alas painettuna sisäänhengityksen aikana.



Kuva J

2.3 Sisäänhengitä **voimakkaasti ja syvään** suun kautta. Jatka sisäänhengitystä niin kauan kuin mahdollista.

Naksahdus kertoo, että inhaloit oikein. Jatka sisäänhengitystä myös naksahduksen kuulemisen jälkeen niin kauan kuin mahdollista. Kaikki potilaat eivät kuule naksahdusta. Varmista tarkistusikkunasta, että olet inhaloinut oikein.

2.4 Ota inhalaattori pois suusta.

2.5 Pidätä hengitystä niin kauan kuin mahdollista.

2.6 Hengitä hitaasti ulos poispäin inhalaattorista.

Jotkut potilaat saattavat tuntea hiukkasmaisen tunteen suussaan tai hiukan makean tai kitkerän maun. Älä ota uutta annosta, vaikka et huomaisi mitään makua tai tuntisi hiukkasia sisäänhengityksen jälkeen.

Pysähdy ja tarkista:

2.7 Varmista, että tarkistusikkunan väri on nyt punainen (kuva K). Tämä tarkoittaa, että olet inhaloinut lääkevalmisteen oikein.



Kuva K

Mitä tehdä, jos tarkistusikkunan väri on yhä vihreä inhalaation jälkeen (kuva L).



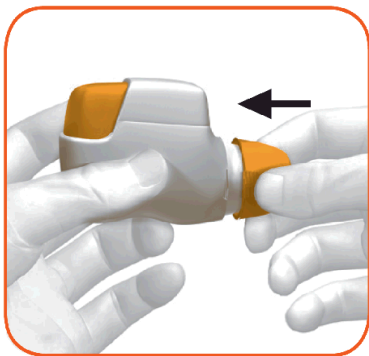
Kuva L

Tämä tarkoittaa, että et ole inhaloinut lääkevalmistetta oikein. **Palaa vaiheeseen 2 Lääkevalmisteen inhalointi ja toista kohdat 2.1–2.7.**

Jos tarkistusikkuna ei vielä muutu punaiseksi, olet ehkä unohtanut vapauttaa oranssin painikkeen ennen inhalaation tai et ole hengittänyt sisään tarpeeksi voimakkaasti. Jos näin käy, yritä uudelleen. Varmista, että olet vapauttanut oranssin painikkeen, ja hengitä keuhkot tyhjiksi. Hengitä sitten sisään voimakkaasti ja syvään suukappaleen läpi.

Ota yhteyttä lääkäriin, jos tarkistusikkunan väri on yhä vihreä usean yrityksen jälkeen.

Laita suojakorkki takaisin suukappaleeseen jokaisen käyttökerran jälkeen (kuva M) estääksesi inhalaattorin altistumisen pölylle tai muille materiaaleille. Sinun on hävitettävä inhalaattori, jos hukkaat suojakorkin.



Kuva M

Lisätietoa

Mitä sinun on tehtävä, jos vahingossa valmistelet annoksen?

Säilytä inhalaattori niin, että suojakorkki on paikallaan, kunnes on aika ottaa seuraava lääkeannos. Poista sitten suojakorkki ja aloita kohdasta 1.6.

Kuinka annoslaskuri toimii?

- Annoslaskuri näyttää, kuinka monta annosta inhalaattorissa on jäljellä (kuva N).
- Ensimmäisellä käyttökerralla yksi inhalaattori sisältää vähintään 60 annosta tai vähintään 30 annosta pakkauskoon mukaan.
- Aina kun lataat annoksen painamalla oranssia painiketta, annoslaskuri siirtyy hieman seuraavaa numeroa kohti (50, 40, 30, 20, 10 tai 0).

Milloin tarvitset uuden inhalaattorin?

Ota uusi inhalaattori käyttöön:

- jos inhalaattori vaikuttaa vaurioituneelta tai jos hukkaat suojakorkin tai
- kun annoslaskuriin ilmestyy **punainen nauha**; tämä tarkoittaa, että lähestyt viimeistä annosta (kuva N), tai
- jos inhalaattori on tyhjä (kuva O).

Annoslaskuri siirtyy alaspäin kymmenien välein: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



Kuva N

Kuinka tiedät, että inhalaattori on tyhjä?

Kun oranssi painike ei enää palaa kokonaan yläasentoon ja se lukittuu keskiasentoon, olet ottanut viimeisen annoksen (kuva O). Vaikka oranssi painike on lukittu, voit kuitenkin ottaa viimeisen annoksen. Sen jälkeen inhalaattoria ei voi enää käyttää ja sinun on otettava käyttöön uusi inhalaattori.



Kuva O

Kuinka puhdistat inhalaattorin?

Älä KOSKAAN käytä vettä inhalaattorin puhdistamiseen, sillä se voi vahingoittaa lääkevalmistetta.

Jos haluat puhdistaa inhalaattorin, voit pyyhkiä suokappaleen ulkopuolelta kuivalla liinalla tai paperipyyhkeellä.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄATELMÄT JA PERUSTEET
MYYNTELUPUEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt aklidiniumbromidia ja formoterolifumaraattidihydraattia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

D6560C00002-tutkimus päättyi PSUR:n raportointijakson aikana ja osoitti, että niiden potilaiden osuus, joilla ilmeni häiritsevänä perifeeristä turvotusta, oli numeerisesti pienempi aklidiniumbromidia saaneiden ryhmässä verrattuna lumeryhmään. Vastaavasti Duaklir Genuair / Brimica Genuair -valmisteilla ja niiden yksittäisillä komponenteilla tehdyissä yhdistetyissä kliinisissä tutkimuksissa perifeeristä turvotusta ilmeni numeerisesti vähemmän aktiivista lääkettä saaneilla verrattuna lumelääkkeeseen. Lisäksi myyntiintulon jälkeisten perifeeristä turvotusta koskeneiden raporttien perusteella häiritsevä vaikutus ei uusiutunut uudelleenalistuksen yhteydessä. Edellä mainittujen tietojen perusteella PRAC katsoi, että perifeerinen turvotus pitää poistaa valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8 olevasta häiritsevä vaikutusluettelosta ja käsien, nilkkojen ja jalkojen turpoaminen pakkausselosteen kohdasta 4.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Aklidiniumbromidia ja formoterolifumaraattidihydraattia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että aklidiniumbromidia ja formoterolifumaraattidihydraattia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.