

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enurev Breezhaler 44 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 63 mikrogrammaa glykopyrrooniumbromidia, mikä vastaa 50 mikrogrammaa glykopyrrooniumia.

Jokainen Enurev Breezhaler -inhalaattorista saatava annos (annos, joka vapautuu inhalaattorin suukappaleesta) sisältää 55 mikrogrammaa glykopyrrooniumbromidia, mikä vastaa 44 mikrogrammaa glykopyrrooniumia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 23,6 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, kapseli, kova (inhalaatiojauhe).

Läpinäkyvä, oranssi, valkoista jauhetta sisältävä kapseli, jossa on musta vaakaviiva. Viivan yläpuolelle on painettu mustalla tuotteen koodi "GPL50" ja viivan alapuolelle mustalla yrityksen logo (L).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Enurev Breezhaler on tarkoitettu käytettäväksi oireita lievittävään bronkodilatoivaan ylläpitohoitoon aikuispotilaiden keuhkohtaumataudissa (COPD).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Enurev Breezhaler suositellaan otettavaksi aina samaan aikaan päivästä joka päivä. Jos annos jää väliin, seuraava annos tulee ottaa mahdollisimman pian. Potilaita on neuvottava ottamaan enintään yksi annos vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Enurev Breezhaler -kapseleita voidaan käyttää suositusannoksella iäkkäille potilaille (75-vuotiaille ja vanhemmille) (ks. kohta 4.8).

Munuaisten vajaatoiminta

Enurev Breezhaler -kapseleita voidaan käyttää suositusannoksella potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus, Enurev Breezhaler -valmistetta tulee käyttää vain, jos odotettavissa oleva hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin hoidosta mahdollisesti aiheutuva riski koska systeeminen altistus glykopyrrooniumille voi suurentua tässä populaatiossa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty tutkimuksia. Glykopyrroonium poistuu pääosin erittymällä munuaisten kautta, joten merkittävää altistuksen suurentumista ei ole odotettavissa lääkittäessä potilaita, joilla on maksan vajaatoiminta. Annosteluun ei tarvita muutoksia maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Enurev Breezhaler -valmistetta pediatrisille potilaille (alle 18-vuotiaille) keuhkohtaumataudin hoitoon.

Antotapa

Vain inhalaatioon.

Kapselit tulee aina ottaa Enurev Breezhaler -inhalaattoria käyttäen (ks. kohta 6.6).

Kapselit tulee poistaa repäisykapselista vasta juuri ennen käyttöä.

Kapseleita ei saa niellä.

Potilaita tulee neuvoa lääkevalmisteen oikeasta käyttötavasta. Jos hengittäminen ei helpotu, potilaalta on varmistettava, ettei hän niele lääkevalmistetta inhaloinnin sijaan.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käytöstä ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ei akuuttihoitoon

Enurev Breezhaler on tarkoitettu kerran vuorokaudessa otettavaan ylläpitohoitoon eikä sitä ole tarkoitettu akuuttien bronkospasmijaksojen ensihoitoon, toisin sanoen kohtauslääkkeeksi.

Yliherkkyys

Välittömiä yliherkkyysreaktioita on raportoitu Enurev Breezhaler -lääkkeen oton jälkeen. Jos allergiseen reaktioon viittaavia merkkejä, ja etenkin angioedeemaa (hengitys- tai nielemisvaikeuksia; kielen, huulten tai kasvojen turpoamista), urtikariaa tai ihottumaa ilmenee, hoito on välittömästi lopetettava ja muu, vaihtoehtoinen lääkitys on aloitettava.

Paradoksaalinen bronkospasmi

Enurev Breezhaler -inhalaattorilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu paradoksaalista bronkospasmiä. Muiden inhalaatiovalmisteiden käytön yhteydessä on kuitenkin todettu paradoksaalista bronkospasmiä, joka voi olla hengenvaarallinen. Jos potilaalle kehittyy paradoksaalinen bronkospasmi, hoito on välittömästi lopetettava ja muu, vaihtoehtoinen lääkitys on aloitettava.

Antikolinerginen vaikutus

Enurev Breezhaler -valmistetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on ahdaskulmaglaukooma tai virtsaumpi.

Potilaalle on kerrottava akuutin ahdaskulmaglaukooman merkeistä ja oireista, ja häntä on kehoitettava lopettamaan Enurev Breezhaler -valmisteen käyttö ja ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos hänelle kehittyy jotain näistä merkeistä tai oireista.

Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, todettiin kohtalainen 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 m²), mukaan lukien potilaat, joilla on dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus, Enurev 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.

Potilaat, joiden anamneesissa on kardiovaskulaarinen sairaus

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois ne potilaat, joilla oli epästabiili iskeeminen sydänsairaus, vasemman kammion vajaatoiminta, aikaisemmin sairastettu sydäninfarkti tai jokin 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 miehillä tai > 470 millisekuntia naisilla). Kokemusta näiden potilasryhmien hoidosta on siten vain vähän. Enurev Breezhaler -valmistetta on käytettävä varoen näissä potilasryhmissä.

Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Enurev Breezhaler -valmisteen samanaikaista antoa muiden antikolinergejä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa ei ole tutkittu ja siksi sen samanaikaista käyttöä muiden antikolinergejä sisältävien valmisteiden kanssa ei suositella.

Vaikka virallisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, Enurev Breezhaler -valmistetta on käytetty yhdessä muiden keuhkohtaumatautiin käytettävien lääkevalmisteiden kanssa ilman kliinistä näyttöä lääkeyhteisvaikutuksista. Käytettyihin lääkkeisiin sisältyvät sympatomimeettiset bronkodilataattorit, metyyliksantiinit, sekä suun kautta otettavat että hengitettävät steroidit.

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 munuaiserytykseen. Näiden muutosten suuruusluokan perusteella ei kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ole odotettavissa, kun glykopyrrooniumia annetaan samanaikaisesti simetidiinin tai muiden orgaanisten kationien kuljetuksen estäjien kanssa.

Glykopyrrooniumin ja suun kautta inhaloidun beeta₂-adrenergisen agonistin, indakaterolin, samanaikainen anto molempien vaikuttavien aineiden vakaassa tilassa ei vaikuttanut kummankaan lääkevalmisteen farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Enurev Breezhaler -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Glykopyrroniumia tulee käyttää raskauden aikana vain, jos hoidosta potilaalle koituvat hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset sikiölle aiheutuvat riskit.

Imetys

Ei tiedetä erittykö glykopyrroniumbromidi ihmisen rintamaitoon. Glykopyrroniumbromidi (mukaan lukien sen metaboliitit) erittyi kuitenkin imettävien rottien maitoon (ks. kohta 5.3). Glykopyrroniumin käyttöä imettäville äideille tulee harkita vain, jos hoidosta odotettava hyöty naiselle on suurempi kuin lapselle mahdollisesti koituva riski (ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset ja muut tiedot eivät viittaa miehen tai naisen hedelmällisyyteen kohdistuviin huolenaiheisiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Glykopyrroniumilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisin antikolinerginen haittavaikutus oli suun kuivuminen (2,4 %). Suurimman osan raportoidusta suun kuivumisista epäiltiin liittyvän lääkevalmisteseen ja ne olivat lieviä eikä yksikään tapaus ollut vakava.

Turvallisuusprofiilille tyypillisiä olivat lisäksi muut antikolinergisiin vaikutuksiin liittyvät oireet, kuten virtsaummen merkit, jotka olivat melko harvinaisia. Maha-suolikanavaan kohdistuvia vaikutuksia, kuten gastroenteriittiä ja dyspepsiaa, todettiin myös. Paikalliseen siedettävyyteen liittyviä haittavaikutuksia olivat muun muassa kurkun ärsytys, nenänielutulehdus, nuha ja sivuontelotulehdus.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Kahden keskeisen vaihe III tutkimuksen, kestoaltaan 6 ja 12 kuukautta, kuuden ensimmäisen kuukauden aikana raportoidut yhdistetyt haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti (Taulukko 1). Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset on järjestetty yleisyysjärjestykseen yleisimmästä alkaen. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Lisäksi kunkin elinjärjestelmäluokan 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

Haittavaikutukset	Yleisyysluokka
Infektiot	
Nasofaryngiitti ¹⁾	Yleinen
Nuha	Melko harvinainen
Kystiitti	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	
Yliherkkyys	Melko harvinainen
Angioedeema ²⁾	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyperglykemia	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	
Unettomuus	Yleinen
Hermosto	
Päänsärky ³⁾	Yleinen
Heikentynyt tunto	Melko harvinainen
Sydän	
Eteisvärinä	Melko harvinainen
Sydämentykytys	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Nenän sivuonteloiden limakalvoturvotus	Melko harvinainen
Runsaasti limaa tuottava yskä	Melko harvinainen
Kurkun ärsytys	Melko harvinainen
Nenäverenvuoto	Melko harvinainen
Dysfonia ²⁾	Melko harvinainen
Paradoksaalinen bronkospasmi ²⁾	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	
Suun kuivuminen	Yleinen
Gastroenteriitti	Yleinen
Pahoinvointi ²⁾	Melko harvinainen
Oksentelu ^{1) 2)}	Melko harvinainen
Ylävatsavaivat (dyspepsia)	Melko harvinainen
Hammaskaries	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	
Ihottuma	Melko harvinainen
Kutina ²⁾	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu ^{1) 2)}	Yleinen
Raajakipu	Melko harvinainen
Lihaksiin ja luustoon liittyvä rintakipu	Melko harvinainen

Munuaiset ja virtsatiet	
Virtsatietulehdus ³⁾	Yleinen
Virtsaamisvaivat	Melko harvinainen
Virtsaumpi	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Uupumus	Melko harvinainen
Voimattomuus	Melko harvinainen

1) Yleisempi glykopyrrooniumilla kuin lumelääkkeellä vain 12 kuukauden tietokannassa

2) Raportteja on saatu myyntiluvan myöntämisen jälkeen tapahtuneen Enurev Breezhaler -valmisteen käytön yhteydessä. Nämä raportit perustuvat vapaaehtoiseen ilmoittamismenettelyyn ja ne ovat peräisin tuntemattoman suuruisesta populaatiosta, jolloin ei aina ole mahdollista esittää luotettavaa arviota kyseessä olevan haittavaikutuksen yleisyydestä tai sen mahdollisesta syy-yhteydestä lääkealtistukseen. Näin ollen esiintyvyys on laskettu kliinisissä tutkimuksissa kertyneen kokemuksen perusteella.

3) Todettu glykopyrrooniumilla lumelääkettä useammin vain yli 75-vuotiailla, iäkkäillä henkilöillä.

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Yhdistetyssä 6 kuukauden tietojen tietokannassa suun kuivumisen yleisyys oli Enurev Breezhaler -ryhmässä 2,2 % ja lumelääkeryhmässä 1,1 %, vastaavasti unettomuuden yleisyys oli 1,0 % ja 0,8 %, ja gastroenteriitin yleisyys 1,4 % ja 0,9 %.

Suun kuivumista raportoitiin pääasiassa hoidon 4 ensimmäisen viikon aikana, ja suurimmalla osalla potilaista se kesti keskimäärin neljä viikkoa. 40 %:lla oireet kuitenkin jatkuivat koko 6 kuukauden ajan. Uusia suun kuivumistapauksia ei raportoitu kuukausien 7 - 12 aikana.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Suuret glykopyrrooniumannokset voivat aiheuttaa antikolinergisiä löydöksiä ja oireita, joita voi olla aihetta hoitaa oireenmukaisesti.

Jos Enurev Breezhaler -kapseli niellään vahingossa, akuutti intoksikaatio on epätodennäköinen, koska suun kautta otetun lääkkeen biologinen hyötyosuus on pieni (noin 5 %).

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin 150 mikrogrammaa glykopyrrooniumbromidia (vastaa 120 mikrogrammaa glykopyrrooniumia) laskimoon, huippupitoisuus plasmassa oli noin 50 kertaa ja systeeminen kokonaisaltistus noin 6 kertaa suurempi kuin vakaassa tilassa saavutettu huippupitoisuus ja kokonaisaltistus Enurev Breezhaler -valmisteen suositellulla annoksella (44 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa), ja valmiste siedettiin hyvin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, antikolinergit, ATC-koodi: R03BB06

Vaikutusmekanismi

Glykopyrroonium on inhaloitava pitkävaikutteinen, kerran päivässä otettava muskariinireseptorin antagonisti (antikolinergi) keuhkoastmataudin bronkodilatoivaan ylläpitohoitoon. Parasympaattiset hermot ovat hengitysteiden tärkein keuhkoputkien supistusta säätelevä hermorata, ja kolinerginen tonus on keuhkoastmataudissa 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. Vaikutus alkaa nopeasti, mikä näkyy reseptoriaassosiaatio- ja dissosiaatiokineettisistä parametreista ja inhalaation jälkeisessä vaikutuksen alkamisessa kliinisissä tutkimuksissa.

Pitkä vaikutusaika saattaa osittain selittyä sillä, että vaikuttava aine pysyy pitkään keuhkoissa. Siihen viittaa glykopyrrooniumin terminaalisen eliminaation puoliintumisajan pidentyminen, kun aine inhaloidaan Enurev Breezhaler -inhalaattorilla verrattuna laskimonsisäiseen antoon (ks. kohta 5.2).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaiheen III kliininen tutkimusohjelma sisälsi kaksi vaiheen III tutkimusta, jotka tehtiin kliinisesti diagnosoitua kohtalaista tai vaikeaa keuhkoastmatautia sairastaville potilaille: 6 kuukauden pituinen lumelääkekontrolloitu tutkimus ja 12 kuukauden pituinen lumelääke- ja aktiivikontrolloitu tutkimus (tiotropium 18 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa avoimena lääkityksenä).

Vaikutukset keuhkojen toimintaan

Kun Enurev Breezhaleria annettiin 44 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa, todettiin useissa kliinisissä tutkimuksissa keuhkojen toimintakyvyn säännönmukaista tilastollisesti merkittävää paranemista (ulohengityksen sekuntikapasiteetti, FEV₁, nopea vitaalikapasiteetti, FVC ja sisäänhengityskapasiteetti, IC). Vaiheen III tutkimuksissa keuhkoputkia laajentava vaikutus todettiin 5 minuutin kuluessa ensimmäisestä annoksesta, ja vaikutus säilyi 24 tunnin antovälin ensimmäisestä annoksesta. Keuhkoputkia laajentava vaikutus ei heikentynyt ajan kuluessa kuuden ja kahdentoista kuukauden kestoissa tutkimuksissa. Vaikutuksen voimakkuus riippui ilmavirtauksen rajoittuneisuuden palautumisasteesta lähtötilanteesta (testattiin antamalla lyhytvaikutteista bronkodilatoivaa muskariiniantagonistia); potilailla, joilla oli lähtötilanteessa matalin palautumisaste (< 5 %), keuhkoputket laajenivat yleensä vähemmän kuin potilailla, joilla oli lähtötilanteessa korkeampi palautumisaste (≥ 5 %). 12 viikon kohdalla (ensisijainen päätepiste) Enurev Breezhaler oli suurentanut vuorokauden pienintä FEV₁-arvoa 72 ml lumelääkettä enemmän niillä potilailla, joilla lähtötilanteessa oli matalin palautumisaste (< 5 %), ja 113 ml lumelääkettä enemmän niillä potilailla, joilla lähtötilanteessa oli korkeampi palautumisaste (≥ 5 %) (p-arvo molempien arvojen osalta < 0,05).

6 kuukauden tutkimuksessa Enurev Breezhaler suurensi FEV₁-arvoa ensimmäisen annoksen jälkeen 93 ml 5 minuutin kuluessa ja 144 ml 15 minuutin kuluessa annosta lumelääkkeeseen verrattuna (molempien p < 0,001). 12 kuukauden tutkimuksessa parannukset olivat 87 ml 5 minuutin kohdalla ja 143 ml 15 minuutin kohdalla (molempien p < 0,001). 12 kuukauden tutkimuksessa Enurev Breezhaler paransi FEV₁-arvoa tilastollisesti merkitsevästi tiotropiumiin verrattuna ensimmäisten 4 tunnin aikana lääkkeenannosta päivänä 1 ja viikolla 26, ja FEV₁-arvot olivat numeerisesti suurempia kuin tiotropiumilla ensimmäisten 4 tunnin aikana annosta viikolla 12 ja viikolla 52.

FEV₁-arvot antovälin lopussa (24 tuntia annoksen jälkeen) olivat samanlaiset ensimmäisen annoksen ja 1 vuoden käytön jälkeen. Viikon 12 kohdalla (ensisijainen päätemuuttuja) Enurev Breezhaler paransi minimipitoisuuksilla 24 tuntia annoksen jälkeen mitattua FEV₁-arvoa 6 kuukauden tutkimuksessa 108 ml ja 12 kuukauden tutkimuksessa 97 ml lumelääkkeeseen verrattuna (molempien $p < 0,001$). 12 kuukauden tutkimuksessa paraneminen tiotropiumilla lumelääkkeeseen verrattuna oli 83 ml ($p < 0,001$).

Vaikutus oireisiin

Kun Enurev Breezhaleria annettiin 44 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa, hengenahdistus lievittyi tilastollisesti merkitsevästi dyspneaindeksillä (Transitional Dyspnoea Index, TDI) arvioituna. Keskeisten, 6 ja 12 kuukauden tutkimusten yhdistettyjen tietojen analyysissä todettiin, että tilastollisesti merkitsevästi suuremmalla osalla Enurev Breezhaleria saaneista potilaista fokaaliset TDI-pisteet paranivat 1 pisteen tai enemmän viikolla 26 lumelääkkeeseen verrattuna (58,4 % ja 46,4 %, $p < 0,001$). Löydökset olivat samanlaiset kuin tiotropiumia saaneilla potilailla, joista 53,4 %:lla todettiin 1 pisteen tai suurempi paraneminen ($p = 0,009$ verrattuna lumelääkkeeseen).

Enurev Breezhaler kerran vuorokaudessa on myös vaikuttanut tilastollisesti merkitsevästi terveyteen liittyvään elämänlaatuun, jota on mitattu St. George's Respiratory Questionnaire -kyselyllä (SGRQ). Keskeisten, 6 ja 12 kuukauden tutkimusten yhdistettyjen tietojen analyysissä todettiin, että tilastollisesti merkitsevästi suuremmalla osalla Enurev Breezhaleria saaneista potilaista saatiin 4 pisteen tai suurempi paraneminen SGRQ:ssa viikolla 26 lumelääkkeeseen verrattuna (57,8 % ja 47,6 %, $p < 0,001$). Tiotropiumia saaneista potilaista 61,0 %:lla todettiin 4 pisteen tai suurempi parannus SGRQ:ssa ($p = 0,004$ lumelääkkeeseen verrattuna).

Keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden väheneminen

Tiedot keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheista kerättiin keskeisistä 6 ja 12 kuukauden tutkimuksista. Molemmissa tutkimuksissa keskivaikean tai vaikean pahenemisvaiheen (määriteltynä tarpeeksi käyttää oraalista kortikosteroidihoitoa ja/tai antibioottihoitoa, tai sairaalaan joutumista) kokeneiden potilaiden määrä väheni. 6 kuukauden tutkimuksessa keskivaikean tai vaikean pahenemisvaiheen kokeneiden potilaiden osuus oli 17,5 % Enurev Breezhaleria käyttäneistä ja 24,2 % lumelääkettä käyttäneistä potilaista (riskitiheyksien suhde 0,69, $p = 0,023$), ja 12 kuukauden tutkimuksessa 32,8 % Enurev Breezhaleria käyttäneistä ja 40,2 % lumelääkettä käyttäneistä potilaista (riskitiheyksien suhde 0,66, $p = 0,001$). 6 ja 12 kuukauden tutkimusten 6 ensimmäisen hoitokuukauden yhdistettyjen tietojen analyysissä todettiin, että lumeeseen verrattuna Enurev Breezhaler pidensi tilastollisesti merkitsevästi aikaa ensimmäiseen keskivaikeaan tai vaikeaan pahenemisvaiheeseen ja vähensi keskivaikeiden tai vaikeiden keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden määrää (0,53 pahenemisvaihetta/vuosi vs. 0,77 pahenemisvaihetta/vuosi, $p < 0,001$). Yhdistettyjen hoitotulosten analyysissä todettiin, että Enurev Breezhaler -hoitoa saaneiden ryhmässä oli vähemmän sairaalahoitoa vaatineita pahenemisvaiheita lumelääkkeeseen verrattuna (1,7 % vs. 4,2 %, $p = 0,003$).

Muut vaikutukset

6 ja 12 kuukauden tutkimuksissa Enurev Breezhaler kerran vuorokaudessa otettuna vähensi tilastollisesti merkitsevästi kohtauslääkkeen (salbutamoli) käyttöä 0,46 annoksella vuorokaudessa ($p = 0,005$) 26 viikon aikana ja 0,37 annoksella vuorokaudessa ($p = 0,039$) 52 viikon aikana lumelääkkeeseen verrattuna.

Aamuisin annettu Enurev Breezhaler vähensi ensimmäisestä annoksesta lähtien dynaamista hyperinflaatiota ja pidensi rasiituksen sietoaikaa 3 viikon tutkimuksessa, jossa rasiituksen sietoaike tutkittiin polkupyöräergometrillä submaksimaalisella (80 %) rasiustasolla (submaksimaalinen kliininen rasiituskoe). Ensimmäisenä hoitopäivänä sisäänhengityskapasiteetti rasiituksessa parani 230 ml ja rasiituksen sietoaike piteni 43 s (10 %:n parannus) lumelääkkeeseen verrattuna. Kun hoitoa oli jatkettu 3 viikon ajan, sisäänhengityskapasiteetin parannus Enurev Breezhaler -ryhmässä oli vastaava kuin ensimmäisenä päivänä (200 ml), rasiituksen sietoaike puolestaan oli pidentynyt 89 s (21 %:n parannus) lumelääkkeeseen verrattuna. Enurev Breezhaler vähensi hengenahdistusta ja jalkavaivoja rasiituksen aikana Borgin asteikolla arvioituna. Enurev Breezhaler vähensi Transitional Dyspnoea Indeksillä arvioitua hengenahdistusta myös levossa.

Toissijaiset farmakodynaamiset vaikutukset

Enurev Breezhalerin käytön yhteydessä ei todettu muutoksia keskimääräisessä syketaajuudessa tai QTc-ajassa, kun keuhkohtaumatautipotilaille annettiin enintään 176 mikrogramman annoksia. Perusteellisessa QT-tutkimuksessa, johon osallistui 73 tervettä vapaaehtoista, inhaloitu 352 mikrogramman kerta-annos glykopyrroniumia (8 kertaa terapeutinen annos) ei pidentänyt QTc-aikaa, ja pienensi syketaajuutta vähäisessä määrin (maksimaalinen vaikutus -5,9 lyöntiä minuutissa, keskimääräinen vaikutus 24 tunnin aikana -2,8 lyöntiä minuutissa) lumelääkkeeseen verrattuna. Laskimoon annetun glykopyrroniumbromidin 150 mikrogramman annoksen (vastaa 120 mikrogrammaa glykopyrroniumia) vaikutusta syketaajuuteen ja QTc-aikaan tutkittiin nuorilla terveillä vapaaehtoisilla. Saavutetut huippualtistukset (C_{max}) olivat noin 50-kertaisia vakaassa tilassa inhaloituun glykopyrroniumin 44 mikrogramman annokseen nähden eivätkä ne aiheuttaneet takykardiaa tai QTc-ajan pidentymistä. Havaittiin vähäistä syketaajuuden pienenemistä (keskimääräinen ero 24 tunnin aikana -2 lyöntiä minuutissa lumelääkkeeseen verrattuna), mikä on tunnettu antikolinergisille yhdisteille tapahtuvan vähäisen altistuksen vaikutus nuorissa terveissä henkilöissä.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Enurev Breezhaler -valmisteen käytöstä keuhkohtaumataudin hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Glykopyrronium imeytyi nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa saavutettiin 5 minuutin kuluttua suun kautta Enurev Breezhaler -inhalaattorilla inhaloidun annoksen jälkeen.

Enurev Breezhaler -inhalaattorilla inhaloidun glykopyrroniumin absoluuttisen hyötyosuuden arvioitiin olevan noin 45 % inhalaattorista saatavasta annoksesta. Noin 90 % inhalaation jälkeen todettavasta systeemisestä altistuksesta muodostuu keuhkoissa tapahtuvan imeytymisen ja 10 % maha-suolikanavassa tapahtuvan imeytymisen seurauksena.

Keuhkohtaumatautipotilaiden elimistössä glykopyrroniumin farmakokineettinen vakaa tila saavutettiin viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Glykopyrroniumin keskimääräinen vakaan tilan huippupitoisuus plasmassa oli 166 pikogrammaa/ml ja alin plasmapitoisuus 24 tuntia annoksen jälkeen 8 pikogrammaa/ml, kun sitä annettiin 44 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa. Glykopyrronium-altistus vakaassa tilassa (AUC 24 tunnin antovälin aikana) oli noin 1,4 - 1,7 kertaa suurempi kuin ensimmäisen annoksen jälkeen.

Jakautuminen

Kun glykopyrroniumia 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. Glykopyrroniumin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin *in vitro* oli 38 - 41 %, kun pitoisuudet olivat 1 - 10 nanogrammaa/ml.

Biotransformaatio

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 % annoksesta.

Useat CYP-isoentsyymit osallistuvat glykopyrrooniumin oksidatiiviseen biotransformaatioon. Glykopyrrooniumin metabolian inhibiitio 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 P450-isoentsyymejä tai UGT1A1:tä ja kuljettajia MDR1 ja MRP2.

Eliminaatio

Kun [³H]-merkittyä glykopyrrooniumbromidia annettiin ihmiselle laskimoon, keskimääräinen virtsaan erittynyt radioaktiivisuus 48 tunnin aikana oli 85 % annoksesta. Lisäksi sappinsteessä 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

Keuhkohtaumatautipotilaiden elimistössä sekä systeeminen altistus että glykopyrrooniumin kokonais erityys virtsaan farmakokineettisesti vakaassa tilassa suurenivat suunnilleen samassa suhteessa annokseen annoksilla 44 - 176 mikrogrammaa.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisessä keuhkohtaumatautipotilaiden tietojen analyysissä kehon paino ja ikä todettiin tekijöiksi, jotka vaikuttivat potilaiden väliseen systeemisen altistuksen vaihteluun. Enurev Breezhaleria annoksella 44 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa voidaan turvallisesti käyttää kaikissa ikä- ja painoryhmissä.

Sukupuolella, tupakoinnilla ja lähtötilanteen FEV₁-arvolla ei ollut ilmeistä vaikutusta systeemiseen altistukseen.

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

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa glykopyrroniumbromidin systeemiseen altistukseen. Potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, todettiin kohtalainen systeemisen kokonaisaltistuksen (AUC_{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 ≥ 30 ml/min/1,73 m²), Enurev Breezhaler -valmistetta voidaan käyttää suositusannoksella. Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), mukaan lukien potilaat, joilla on dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus, Enurev Breezhaler -valmistetta tulee käyttää vain, jos odotettavissa oleva hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin hoidosta mahdollisesti aiheutuva riski (ks. kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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.

Glykopyrronium ei ollut teratogeeninen rotille tai kaneille inhalaation jälkeen. Rotilla ei todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä jälkeläisten pre- ja postnataaliseen kehitykseen.

Glykopyrroniumbromidi ja sen metaboliitit eivät merkittävässä määrin läpäisseet istukkaa tiineissä hiirissä, kaneissa ja koirissa. Glykopyrroniumbromidi (mukaan lukien sen metaboliitit) erittyi imettävien rottien maitoon ja pitoisuudet olivat jopa 10-kertaiset emon verestä mitattuihin pitoisuuksiin nähden.

Genotoksisuustutkimuksissa ei havaittu merkkejä glykopyrroniumbromidin 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 44 mikrogramman enimmäisvuorokausiannokseen nähden.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

laktoosimonohydraatti

magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

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

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Kapselit tulee aina säilyttää repäisypakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Kapselit tulee poistaa pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Enurev Breezhaler on kerta-annosinhalaattori. Inhalaattorin runko-osa ja suojus on valmistettu akryylinitriilibutadieenistyreeneistä (ABS). Painikkeet on valmistettu metyyliimetakrylaatti-ABS:stä. Neulat ja jouset ovat ruostumatonta terästä. Yksi repäisypakkaus sisältää joko 6 tai 10 kovaa kapselia.

PA/Alu/PVC – Alu-kerta-annospakattu perforoitu repäisypakkaus

Pakkaus, jossa on 6 x 1, 10 x 1, 12 x 1 tai 30 x 1 kovaa kapselia ja yksi inhalaattori.

Monipakkaus, jossa 90 (kolme 30 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia ja kolme inhalaattoria.

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.

Käsittely- ja käyttöohjeet

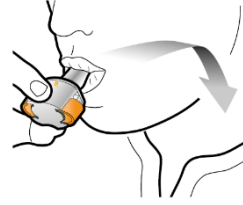
Lue **Käyttöohjeet** kokonaan ennen kuin käytät Enurev Breezhaler -valmistetta.



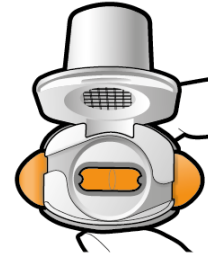
Aseta kapseli



Lävistä ja vapauta

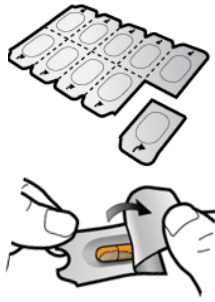


Inhaloi syvään



Tarkista että kapseli on tyhjä

1	2	3	4
<p>Vaihe 1a: Vedä suojus pois</p>	<p>Vaihe 2a: Lävistä kapseli yhden kerran Pidä inhalaattoria pystyasennossa. Lävistä kapseli painamalla sivupainikkeita yhtä aikaa tukevasti toisiaan kohti. Kuulet naksahduksen, kun neula lävistää kapselin. <u>Lävistä kapseli vain yhden kerran.</u></p>	<p>Vaihe 3a: Hengitä kokonaan ulos <u>Älä puhalla inhalaattoriin.</u></p>	<p>Tarkista että kapseli on tyhjä Avaa inhalaattori ja katso, onko kapseliin jäänyt vielä jauhetta.</p>
<p>Vaihe 1b: Avaa inhalaattori</p>	<p>Vaihe 2b: Vapauta sivupainikkeet</p>	<p>Vaihe 3b: Inhaloi lääke syvään Pitele inhalaattoria kuvan mukaisella tavalla. Aseta suukappale suuhusi ja sulje huulet tiukasti sen ympärille. <u>Älä paina sivupainikkeita.</u></p>	<p>Jos kapselissa on vielä jauhetta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sulje inhalaattori. • Toista vaiheet 3a–3c.
			<p>Jauhetta jäljellä</p> <p>Tyhjä</p>



Vaihe 1c:

Ota kapseli esiin

Irrota yksi yksikkö repäisypakkauksesta. Vedä folio auki ja ota kapseli esiin.

Älä paina kapselia folion läpi.

Älä niele kapselia.

Hengitä sisään niin nopeasti ja syvään kuin voit. Inhalaation aikana kuuluu suriseva ääni. Lääke saattaa maistua suussasi kun inhaloit sen.



Poista tyhjä kapseli

Laita tyhjä kapseli sekajätteeseen. Sulje inhalaattori ja aseta suojus takaisin paikoilleen.



Vaihe 3c:

Pidätä hengitystä

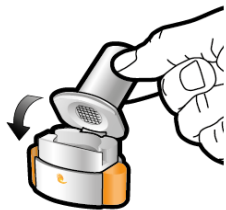
Pidätä hengitystäsi enintään 5 sekunnin ajan.



Vaihe 1d:

Aseta kapseli inhalaattoriin

Älä koskaan aseta kapselia suoraan suukappaleeseen.



Vaihe 1e:

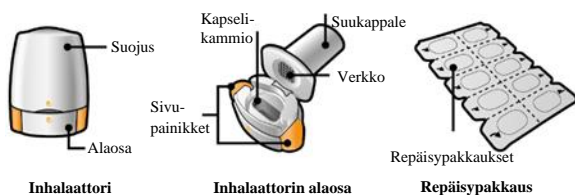
Sulje inhalaattori

Tärkeää tietoa

- Enurev Breezhaler -kapselit pitää aina säilyttää repäisypakkauksessa ja poistetaan vasta juuri ennen käyttöä.
- Älä poista kapselia pakkauksestaan painamalla sitä folion läpi.
- Älä niele kapselia.
- Älä ota Enurev Breezhaler -kapselita muilla inhalaattoreilla.
- Älä käytä Enurev Breezhaler -inhalaattoria muiden lääkekapseleiden ottamiseen.
- Älä koskaan laita kapselia suuhusi tai inhalaattorin suukappaleeseen.
- Älä paina sivupainikkeita useammin kuin kerran.
- Älä puhalla suukappaleeseen.
- Älä paina sivupainikkeita kun inhaloit suukappaleen kautta.
- Älä käsittele kapselita märillä käsillä.
- Älä koskaan pese inhalaattoriasi vedellä.

Enurev Breezhaler -pakkaus sisältää:

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



Usein kysytyt kysymykset

Miksi inhalaattorista ei kuulunut ääntä kun inhaloin?

Kapseli on saattanut juuttua inhalaattorin kammioon. Jos näin tapahtuu, irrota kapseli varovasti koputtamalla inhalaattorin pohjaan. Inhaloi lääke uudelleen toistamalla vaiheet 3a–3c.

Mitä teen jos kapselissa on jauhetta jäljellä?

Et ole saanut tarpeeksi lääkettä. Sulje inhalaattori ja toista vaiheet 3a–3c.

Yskin inhalaation jälkeen – haittaako se?

Niin voi tapahtua. Kunhan kapseli on tyhjä, olet saanut tarpeeksi lääkettä.

Tunsin kielelläni pieniä kapselinpaloja – haittaako se?

Niin voi tapahtua. Siitä ei ole haittaa. Kapselin hajoaminen pieniin palasiin on todennäköisempää, jos se lävistetään useammin kuin kerran.

Inhalaattorin puhdistus

Pyyhi suukappale sisä- ja ulkopuolelta puhtaalla, kuivalla, nukkaamattomalla kankaalla jauhejäämien poistamiseksi. Pidä inhalaattori kuivana. Älä koskaan pese inhalaattoria vedellä.

Inhalaattorin hävittäminen käytön jälkeen

Inhalaattori täytyy hävittää kun pakkauksen kapselit on käytetty. Kysy apteekkihenkilökunnalta tarpeettomiksi jääneiden lääkkeiden tai inhalaattorien hävittämisestä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/789/001-008

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. syyskuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. heinäkuuta 2017

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 Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanja

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

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/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enurev Breezhaler 44 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, kovat kapselit
glykopyrroonium (glykopyrrooniumbromidina)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 50 mikrogrammaa glykopyrrooniumia. Inhalaattorista vapautuva määrä on 44 mikrogrammaa glykopyrrooniumia.

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

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 repäisypakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota repäisypakkauksesta 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/1/12/789/001	6 kapselia + 1 inhalaattori
EU/1/12/789/007	10 kapselia + 1 inhalaattori
EU/1/12/789/002	12 kapselia + 1 inhalaattori
EU/1/12/789/003	30 kapselia + 1 inhalaattori

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Enurev 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

Enurev Breezhaler 44 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, kovat kapselit
glykopyrronium (glykopyrroniumbromidina)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 50 mikrogrammaa glykopyrroniumia. Inhalaattorista vapautuva määrä on 44 mikrogrammaa glykopyrroniumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, kova kapseli

Monipakkaus, jossa 90 (kolme 30 x 1 kapselin pakkausta) kapselia + 3 inhalaattoria.

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 repäisypakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota repäisypakkauksesta 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/1/12/789/004	Monipakkaus, jossa 3 pakkausta (30 kapselia + 1 inhalaattori).
EU/1/12/789/005	Monipakkaus, jossa 4 pakkausta (24 kapselia + 1 inhalaattori).
EU/1/12/789/008	Monipakkaus, jossa 15 pakkausta (10 kapselia + 1 inhalaattori)
EU/1/12/789/006	Monipakkaus, jossa 25 pakkausta (6 kapselia + 1 inhalaattori).

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Enurev 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

Enurev Breezhaler 44 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, kovat kapselit
glykopyrroonium (glykopyrrooniumbromidina)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 50 mikrogrammaa glykopyrrooniumia. Inhalaattorista vapautuva määrä on 44 mikrogrammaa glykopyrrooniumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, kova kapseli

30 x 1 kapselia + 1 inhalaattori. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.
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 repäisypakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota repäisypakkauksesta 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/1/12/789/004	Monipakkaus, jossa 3 pakkausta (30 kapselia + 1 inhalaattori).
EU/1/12/789/005	Monipakkaus, jossa 4 pakkausta (24 kapselia + 1 inhalaattori).
EU/1/12/789/008	Monipakkaus, jossa 15 pakkausta (10 kapselia + 1 inhalaattori)
EU/1/12/789/006	Monipakkaus, jossa 25 pakkausta (6 kapselia + 1 inhalaattori).

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Enurev Breezhaler

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**YKSIKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUKSEN JA
MONIPAKKAUKSENVÄLIPAKKAUKSEN SISÄKANNET**

1. MUUTA

- 1 Aseta kapseli
 - 2 Lävistä ja vapauta
 - 3 Inhaloi syvään
 - 4 Tarkista että kapseli on tyhjä
- Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

REPÄISYPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enurev Breezhaler 44 mikrog inhalaatiojauhe
glykopyrronium

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Vain inhalaatioon.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Enurev Breezhaler 44 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, kapseli, kova glykopyrroonium (glykopyrrooniumbromidina)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän 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 pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Enurev Breezhaler on ja mihin sitä käytetään

Mitä Enurev Breezhaler on

Tämän lääkkeen vaikuttava aine, glykopyrrooniumbromidi, kuuluu keuhkoputkia laajentavien eli bronkodilatoivien lääkkeiden ryhmään.

Mihin Enurev 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 keuhkoissa.

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

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Enurev Breezhaleria

Älä käytä Enurev Breezhaleria

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Enurev Breezhaleria, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla on munuaisvaivoja.
- jos sinulla on silmänsairaus, jota kutsutaan ahdaskulmaglaukoomaksi.
- jos sinulla on virtsaamisvaikeuksia.

Enurev Breezhaler -hoidon aikana, lopeta tämän lääkkeen käyttö ja kerro heti lääkärille:

- jos sinulla ilmenee puristavaa tunnetta rinnassa, yskää, hengityksen vinkumista tai hengenahdistusta heti Enurev Breezhaler -annoksen ottamisen jälkeen (keuhkoputkien supistumisen eli bronkospasmin oireita).
- jos koet hengitys- tai nielemisvaikeuksia; kieleesi, huulesi tai kasvosi turpoavat; saat ihottumaa, kutinaa ja nokkosihottumaa (allergisen reaktion merkkejä).
- jos sinulle kehittyy silmäkipua tai -vaivaa, näkökyky hämärtyy väliaikaisesti, näet väriseksi tai värillisiä kuvioita samaan aikaan, kun silmät ovat punaiset. Oireet voivat olla merkki äkillisestä ahdaskulmaglaukoomakohtauksesta.

Enurev Breezhaleria käytetään keuhkohtaumataudin ylläpitohoitoon. Älä käytä tätä lääkettä äkillisen hengenahdistuskohtauksen tai äkillisen hengityksen vinkumisen hoitoon.

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Enurev Breezhaler

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tällaisia lääkkeitä voivat olla Enurev Breezhalerin kaltaiset lääkkeet, joita käytät keuhkosairauteesi, kuten ipratropium, oksitropium tai tiotropium (ns. antikolinergisiä lääkeaineita).

Erityisiä haittavaikutuksia ei ole ilmoitettu käytettäessä Enurev Breezhaler -valmistetta yhdessä muiden keuhkohtaumatautiin käytettävien lääkevalmisteiden, kuten avaavat inhalaattorit (esim. salbutamoli), metyyliksantiini (esim. teofylliini) ja/tai suun kautta otettavat ja hengitettävät steroidit (esim. prednisoloni), kanssa.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Tämän lääkkeen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoa eikä tiedetä erittykö tämän lääkkeen vaikuttava aine ihmisen rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

On epätodennäköistä, että tämä lääke vaikuttaisi ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

Enurev Breezhaler sisältää laktoosia

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

3. Miten Enurev Breezhalaria käytetään

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

Kuinka paljon Enurev Breezhalaria 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

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

Milloin Enurev Breezhalaria inhaloidaan

Käytä tätä lääkettä samaan aikaan joka päivä. Silloin lääkkeen ottaminen on helpompi muistaa.

Tätä lääkettä voidaan inhaloida milloin tahansa ennen aterioita ja juomista tai niiden jälkeen.

Miten Enurev Breezhalaria inhaloidaan

- Pakkauksessa on inhalaattori ja repäisypakkauksiin pakattuja kapseleita, joihin lääke on pakattu inhalaatiojauheen muodossa. Enurev Breezhaler -inhalaattoria käytetään kapselin sisältämän lääkkeen inhaloimiseen. Ota aina kapselit pakkauksessa olevan Enurev Breezhaler -inhalaattorin avulla. Poista kapselit repäisypakkauksesta vasta juuri ennen niiden käyttöä.
- Älä paina kapselia folion läpi.
- Kun aloitat uuden pakkauksen, ota samalla käyttöösi pakkauksessa oleva uusi Enurev 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 Enurev Breezhalaria 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 Enurev Breezhaler -pakkaus. Lääkärinhoito voi olla tarpeen.

Jos unohdat käyttää Enurev Breezhalaria

Jos unohdat inhaloida annoksen, ota seuraava annos mahdollisimman pian. Älä kuitenkaan ota kahta annosta saman vuorokauden aikana. Ota sen jälkeen seuraava annos tavanomaiseen tapaan.

Enurev Breezhaler -hoidon kesto

- Jatka tämän lääkkeen käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää.
- Keuhkohtaumatauti on pitkäaikaissairaus, ja tätä lääkettä 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, mutta ne ovat melko harvinaisia

(voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- epäsäännöllinen sydämensyke
- korkea verensokeri (hyperglykemia: tyypillisiä oireita ovat kova jano tai nälkä ja tiheä virtsaamisen tarve)
- ihottuma, kutina, nokkosihottuma, hengitys- tai nielemisvaikeudet, huimaus (mahdollisia allergisen reaktion merkkejä)
- etenkin kielen, huulten, kasvojen tai nielun turvotus (mahdollisia angioedeeman merkkejä)

Jos saat jonkin näistä haittavaikutuksista, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia, mutta näiden haittavaikutuksien esiintymistiheys on tuntematon

(koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

- hengitysvaikeudet vinkunan tai yskän kera (paradoksaalisen bronkospasmin merkkejä)

Jotkut haittavaikutukset ovat yleisiä

(voi esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- suun kuivuminen
- univaikeudet
- vuotava tai tukkoinen nenä, aivastelu, kurkkukipu
- ripuli tai vatsakipu
- lihaksista ja luista peräisin oleva kipu

Jotkut haittavaikutukset ovat melko harvinaisia

(voi esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta)

- virtsaamisvaikeudet ja kipuja virtsatessa
- kipuja virtsatessa ja tihentynyt virtsaamisen tarve
- sydämentykytys
- ihottuma
- tunnottomuus
- limainen yskä
- hammaskaries
- paineen tai kivun tunne poskissa ja otsassa
- nenäverenvuodot
- kipu käsivarsissa ja jaloissa
- kipu rintakehän lihaksissa, luustossa tai nivelissä
- vatsavaivat aterian jälkeen
- kurkun ärsytys
- väsymys
- heikotuksen tunne
- kutina
- äänihäiriö (käheys)
- pahoinvointi
- oksentelu

Joillakin yli 75-vuotiailla potilailla on ilmennyt päänsärkyä (yleisyysluokitus: ”yleinen”) ja virtsatieinfektioita (yleisyysluokitus: ”yleinen”).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. 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. Enurev Breezhalerin 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 repäisypakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota repäisypakkauksesta 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 pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Enurev Breezhaler sisältää

- Vaikuttava aine on glykopyrrooniumbromidi. Yksi kapseli sisältää 63 mikrogrammaa glykopyrrooniumbromidia (vastaa 50 mikrogrammaa glykopyrrooniumia). Jokainen inhalaattorista saatava annos (annos, joka vapautuu inhalaattorin suokappaleesta) vastaa 44 mikrogrammaa glykopyrrooniumia.
- Muut inhalaatiojauheen sisältämät aineet ovat laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Enurev Breezhaler 44 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kovat kapselit ovat läpinäkyviä ja oranssin värisiä ja sisältävät valkoista jauhetta. Niissä on musta vaakaviiva, jonka yläpuolelle on painettu mustalla valmistekoodi ”GPL50” ja alapuolelle on painettu mustalla yhtiön logo (ℓb).

Jokainen pakkaus sisältää inhalaattorin ja repäisypakkauksiin pakattuja kapseleita. Yksi repäisypakkaus sisältää joko 6 tai 10 kovaa kapselia.

Saatavilla on seuraavat pakkauskoot:

Pakkaus, jossa on 6 x 1, 10 x 1, 12 x 1 tai 30 x 1 kovaa kapselia ja yksi inhalaattori.

Monipakkaus, jossa 90 (kolme 30 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia ja kolme inhalaattoria.

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 pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanja

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 88 04 52 111

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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 (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Enurev Breezhalerin käyttöohjeet

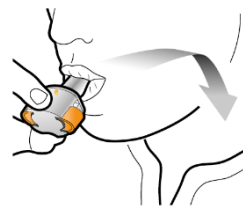
Lue **Käyttöohjeet** kokonaan ennen kuin käytät Enurev Breezhaler -valmistetta.



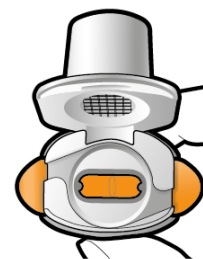
Aseta kapseli



Lävistä ja vapauta



Inhaloi syvään



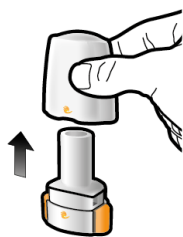
Tarkista että kapseli on tyhjä

1

2

3

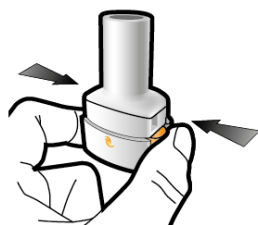
4



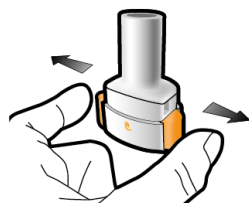
Vaihe 1a:
Vedä suojus pois



Vaihe 1b:
Avaa inhalaattori



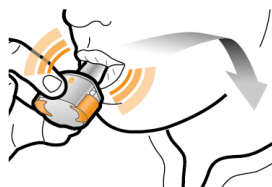
Vaihe 2a:
Lävistä kapseli yhden kerran
Pidä inhalaattoria pystyasennossa. Lävistä kapseli painamalla sivupainikkeita yhtä aikaa tukevasti toisiaan kohti. Kuulet naksahduksen, kun neula lävistää kapselin. Lävistä kapseli vain yhden kerran.



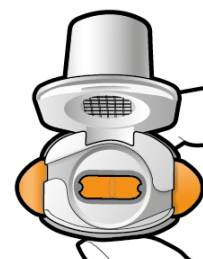
Vaihe 2b:
Vapauta sivupainikkeet



Vaihe 3a:
Hengitä kokonaan ulos
Älä puhalla inhalaattoriin.



Vaihe 3b:
Inhaloi lääke syvään
Pitele inhalaattoria kuvan mukaisella tavalla. Aseta suukappale suuhusi ja sulje huulet tiukasti sen ympärille. Älä paina sivupainikkeita.



Tarkista että kapseli on tyhjä
Avaa inhalaattori ja katso, onko kapseliin jäänyt vielä jauhetta.

Jos kapselissa on vielä jauhetta:

- Sulje inhalaattori.
- Toista vaiheet 3a–3c.


Jauhetta jäljellä


Tyhjä



Vaihe 1c:

Ota kapseli esiin

Irrota yksi yksikkö repäisypakkauksesta. Vedä folio auki ja ota kapseli esiin.

Älä paina kapselia folion läpi.

Älä niele kapselia.

Hengitä sisään niin nopeasti ja syvään kuin voit. Inhalaation aikana kuuluu suriseva ääni. Lääke saattaa maistua suussasi kun inhaloit sen.



Vaihe 3c:

Pidätä hengitystä

Pidätä hengitystäsi enintään 5 sekunnin ajan.

Poista tyhjä kapseli

Laita tyhjä kapseli sekajätteeseen. Sulje inhalaattori ja aseta suojus takaisin paikoilleen.



Vaihe 1d:

Aseta kapseli inhalaattoriin

Älä koskaan aseta kapselia suoraan suukappaleeseen.



Vaihe 1e:

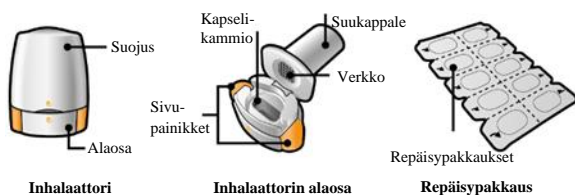
Sulje inhalaattori

Tärkeää tietoa

- Enurev Breezhaler -kapselit pitää aina säilyttää repäisypakkauksessa ja poistetaan vasta juuri ennen käyttöä.
- Älä poista kapselia pakkauksestaan painamalla sitä folion läpi.
- Älä niele kapselia.
- Älä ota Enurev Breezhaler -kapselita muilla inhalaattoreilla.
- Älä käytä Enurev Breezhaler -inhalaattoria muiden lääkekapseleiden ottamiseen.
- Älä koskaan laita kapselia suuhusi tai inhalaattorin suukappaleeseen.
- Älä paina sivupainikkeita useammin kuin kerran.
- Älä puhalla suukappaleeseen.
- Älä paina sivupainikkeita kun inhaloit suukappaleen kautta.
- Älä käsittele kapselita märillä käsillä.
- Älä koskaan pese inhalaattoriasi vedellä.

Enurev Breezhaler -pakkaus sisältää:

- yhden Enurev Breezhaler -inhalaattorin
- yhden tai useamman repäisypakkauksen, joissa jokaisessa on joko 6 tai 10 inhalaattorin avulla otettavaa Enurev Breezhaler -kapselia



Inhalaattori

Inhalaattorin alaosa

Repäisypakkaus

Usein kysytyt kysymykset

Miksi inhalaattorista ei kuulunut ääntä kun inhaloin?

Kapseli on saattanut juuttua inhalaattorin kammioon. Jos näin tapahtuu, irrota kapseli varovasti koputtamalla inhalaattorin pohjaan. Inhaloi lääke uudelleen toistamalla vaiheet 3a–3c.

Mitä teen jos kapselissa on jauhetta jäljellä?

Et ole saanut tarpeeksi lääkettä. Sulje inhalaattori ja toista vaiheet 3a–3c.

Yskin inhalaation jälkeen – haittaako se?

Niin voi tapahtua. Kunhan kapseli on tyhjä, olet saanut tarpeeksi lääkettä.

Tunsin kiehelläni pieniä kapselinpaloja – haittaako se?

Niin voi tapahtua. Siitä ei ole haittaa. Kapselin hajoaminen pieniin palasiin on todennäköisempää, jos se lävistetään useammin kuin kerran.

Inhalaattorin puhdistus

Pyyhi suukappale sisä- ja ulkopuolelta puhtaalla, kuivalla, nukkaamattomalla kankaalla jauhejäämien poistamiseksi. Pidä inhalaattori kuivana. Älä koskaan pese inhalaattoria vedellä.

Inhalaattorin hävittäminen käytön jälkeen

Inhalaattori täytyy hävittää kun pakkauksen kapselit on käytetty. Kysy apteekkihenkilökunnalta tarpeettomiksi jääneiden lääkkeiden tai inhalaattorien hävittämisestä.