

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onbrez Breezhaler 150 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää indakaterolimaleaattia vastaten 150 mikrogrammaa indakaterolia.

Inhalaattorista saatava indakaterolimaleaattiannos vastaa 120 mikrogrammaa indakaterolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 24,8 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, kapseli, kova

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

Onbrez Breezhaler tulee ottaa aina samaan aikaan päivästä joka päivä.

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

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

Pediatriiset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Onbrez Breezhaler -valmistetta pediatriisille potilaille (alle 18-vuotiaat).

Antotapa

Vain inhalaatioon. Onbrez Breezhaler-kapseleita ei saa niellä.

Kapselit saa poistaa läpipainopakkauksestaan vasta juuri ennen käyttöä.

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

Potilaita pitää neuvoa valmisteen oikeasta käyttötavasta. Jos potilaan hengittäminen ei helpotu, häneltä on varmistettava, ettei hän niele lääkettä inhaloinnin sijaan.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Astma

Onbrez Breezhaler -valmiste on pitkävaikutteinen beeta₂-adrenerginen agonisti, jonka käyttöaihe on ainoastaan COPD:n hoito. Sitä ei pidä käyttää astman hoitoon, sillä pitkäaikaisesta käytöstä astmapotilailla ei ole tietoa.

Pitkävaikutteiset beeta₂-adrenergiset agonistit saattavat lisätä astmaan liittyvien vakavien haittatapahtumien riskiä, mukaan lukien astmaan liittyvä kuolema, kun niitä käytetään astman hoitoon.

Yliherkkyys

Onbrez Breezhalerin annostelun jälkeisiä välittömiä yliherkkyysreaktioita on raportoitu. Jos allergiseen reaktioon viittaavia merkkejä ilmenee (etenkin hengitys- tai nielemisvaikeuksia; kielen, huulten tai kasvojen turpoamista; urtikariaa, ihottumaa), on Onbrez Breezhaler -valmisteen käyttö välittömästi lopetettava ja muu, vaihtoehtoinen lääkitys aloitettava.

Paradoksaalinen bronkospasmi

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

Taudin paheneminen

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

Systeemiset vaikutukset

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

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Kuten muutkin beeta₂-adrenergiset agonistit, myös indakateroli voi aiheuttaa joillekin potilaille kliinisesti merkittäviä kardiovaskulaarivaikutuksia, jotka ilmenevät syketajuuden tihenemisenä, verenpaineen kohoamisena ja/tai muina oireina. Tällaisessa tilanteessa hoito saatetaan joutua lopettamaan. Beeta-agonistit ovat aiheuttaneet myös EKG-muutoksia kuten T-aallon madaltumista, QTc-ajan pitenemistä ja ST-laskua. Havaintojen kliinisestä merkityksestä ei kuitenkaan ole tietoa. Siksi pitkävaikutteisia beeta₂-adrenergisiä agonisteja (LABA) tai LABA-valmistetta sisältäviä valmisteita kuten Onbrez Breezhaleria pitää käyttää varoen potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan pidentynyt QT-aika tai joita hoidetaan QT-ajan pitenemistä aiheuttavilla lääkevalmisteilla.

Hypokalemia

Joillekin potilaille beeta₂-adrenergiset agonistit saattavat aiheuttaa merkittävää hypokalemiata, joka altistaa kardiovaskulaarihaitoille. Seerumin kaliumpitoisuuden pieneneminen on yleensä ohimenevää eikä vaadi kaliumlisän käyttöä. Vaikeaa keuhkoasthma- tautia sairastavilla hypoksia ja muu samanaikainen hoito saattavat pahentaa hypokalemiata (ks. kohta 4.5), mikä voi suurentaa rytmihäiriöherkkyyttä.

Hyperglykemia

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

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

Apuaineet

Kapselit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sympatomiemeettiset lääkevalmisteet

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

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

Hypokaleemiaa aiheuttavat hoidot

Samanaikainen hoito hypokaleemiaa aiheuttavilla lääkkeillä (metyyliksantiini johdokset, steroidit tai kaliumia säästämättömät diureetit) saattaa tehostaa beeta₂-adrenergisten agonistien mahdollista hypokaleemista vaikutusta, joten varovaisuus on siksi tarpeen (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajat

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

Metaboliset ja kuljettajaproteiineihin liittyvät yhteisvaikutukset

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja indakaterolin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia kliinisesti relevanteilla altistuksilla (ks. kohta 5.3). Kuten muutkin beeta₂-adrenergiset agonistit, indakateroli saattaa vaikeuttaa synnytystä relaxoimalla kohdun sileää lihasta. Onbrez Breezhalerin käyttö raskauden aikana on suositeltavaa ainoastaan mikäli odotetut hyödyt on suuremmat kuin mahdolliset riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö indakateroli/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet indakaterolin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Onbrez Breezhaler -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Onbrez Breezhalerilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Suositusannoksilla yleisimpiä haittavaikutuksia olivat nenänielutulehdus (14,3 %), ylähengitystieinfektiot (14,2 %), yskä (8,2 %), päänsärky (3,7 %) ja lihasspasmit (3,5 %). Ne olivat useimmiten lieviä tai kohtalaisia, ja niiden esiintyvyys pieneni, kun hoitoa jatkettiin.

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

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Onbrez Breezhalerin vaiheen III kliiniseen tutkimusohjelmaan otettiin potilaita, joilla oli keskivaikea tai vaikea keuhkohtaumatauti. 4 764 potilasta altistui indakaterolille enintään yhden vuoden ajan ja sai enintään kaksi kertaa suositellun enimmäisannoksen suuruisia annoksia. Näistä potilaista 2 611 sai 150 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa ja 1 157 sai 300 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa. Noin 41 %:lla potilaista oli vaikea keuhkohtaumatauti. Potilaiden keski-ikä oli 64 vuotta ja 48 % oli vähintään 65-vuotiaita. Valtaosa (80 %) oli valkoihoisia.

Taulukossa 1 esitetyt haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti keuhkohtaumatautipotilaiden turvallisuustietokantaan. 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 | |
| Ylähengitystieinfektiot | Yleinen |
| Nenänielutulehdus | Yleinen |
| Sinuiitti | Yleinen |
| Immuunijärjestelmä | |
| Yliherkkyysoireet ¹ | Melko harvinainen |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | |
| Diabetes ja hyperglykemia | Melko harvinainen |
| Hermosto | |
| Päänsärky | Yleinen |
| Huimaus | Yleinen |
| Parestesiat | Melko harvinainen |
| Sydän | |
| Iskeeminen sydänsairaus | Melko harvinainen |
| Eteisvärinä | Melko harvinainen |
| Sydämentykytys | Melko harvinainen |
| Takykardia | Melko harvinainen |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | |
| Yskä | Yleinen |
| Suun ja nielun alueen kipu, mukaan lukien kurkun ärsytys | Yleinen |
| Vetinen nuha | Yleinen |
| Paradoksaalinen bronkospasmi | Melko harvinainen |
| Iho ja ihonalainen kudος | |
| Kutina/ihottuma | Melko harvinainen |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | |
| Lihasspasmit | Yleinen |
| Lihaskivut | Melko harvinainen |
| Muskuloskeetaaliset kivut | Melko harvinainen |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | |
| Rintakipu | Yleinen |
| Perifeerinen turvotus | Yleinen |

¹ Yliherkkyysoireita on raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeisen Onbrez Breezhaler -lääkkeen käytön yhteydessä. Nämä raportit perustuvat vapaaehtoiseen ilmoittamismenettelyyn ja ne ovat peräisin tuntemattoman suuruudesta potilaspopulaatiosta, jolloin ei aina ole mahdollista esittää luotettavaa arviota kyseessä olevan haittavaikutuksen esiintyvyydestä tai sen mahdollisesta syy-seuraussuhteesta käytettyyn lääkevalmisteeseen nähden. Siksi esiintyvyys on laskettu kliinisistä tutkimuksista saadun kokemuksen perusteella.

Kun Onbrez Breezhaleria käytettiin 600 mikrogramman annoksin kerran vuorokaudessa, sen turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samankaltainen kuin suositusannoksia käytettäessä. Uutena haittavaikutuksena esiintyi tällöin vapinaa (yleinen).

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa havaittiin vastaanottokäyntien yhteydessä, että keskimäärin 17–20 %:lla potilaista oli satunnaista yskää, joka alkoi yleensä 15 sekunnin kuluessa inhalaation ottamisesta ja kesti tyypillisesti 5 sekuntia (noin 10 sekuntia tupakoijilla). Sitä havaittiin naisilla useammin kuin miehillä ja tupakoijilla useammin kuin tupakoinnin lopettaneilla. Inhalaation jälkeinen yskä ei johtanut tutkimuksen keskeyttämiseen yhdenkään suositusannosta käyttäneen potilaan kohdalla (yskä on keuhkohtaumataudin oire, ja vain 8,2 % potilaista ilmoitti yskää haittatapahtumana). Ei ole viitteitä siitä, että inhalaation jälkeiseen yskään liittyisi bronkospasmia, pahenemisvaiheita, taudin vaikeutumista tai tehon heikkenemistä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

Indakaterolin yliannostus aiheuttaa todennäköisesti beeta₂-adrenergisten agonistien tyypivaikutusten korostumista, ts. takykardiaa, vapinaa, sydämentykytystä, päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, uneliaisuutta, kammioarytmioita, metabolista asidoosia, hypokaleemiaa ja hyperglykemiaa.

Elintoimintoja tukeva ja oireenmukainen hoito on aiheellista. Vaikeissa tapauksissa potilaat tulisi ottaa sairaalahoitoon. Kardioselektiivisten beetasalpaajien käyttöä voidaan harkita, mutta sen tulee aina tapahtua lääkärin valvonnassa ja äärimmäistä varovaisuutta noudattaen, sillä beetasalpaajien käyttö voi johtaa bronkospasmiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, selektiiviset beeta-2-reseptoriagonistit, ATC-koodi: R03AC18

Vaikutusmekanismi

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

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Bronkodilatoiva vaikutus ei riippunut annosteluajankohdasta, aamu tai ilta.

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

Vaikutukset sydämen elektrofysiologiaan

Kaksoissokkoutettussa, lume- ja aktiivi (moksifloksasiini) -kontrolloidussa, 2 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 404 tervettä vapaaehtoista todettiin, että toistuvan annostelun yhteydessä QT_cF-aika piteni keskimäärin enintään 2,66 millisekuntia (90 % luottamusväli 0,55–4,77) annoksella 150 mikrogrammaa, 2,98 millisekuntia (1,02–4,93) annoksella 300 mikrogramman ja 3,34 millisekuntia (0,86–5,82) annoksella 600 mikrogrammaa. Tutkituilla annoksilla ei havaittu yhteyttä QT_c-ajan muutoksen ja lääkeainepitoisuuden välillä.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Keuhkojen toiminta

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

Oireiden lievittyminen

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

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

Tietoa afrikkalaista syntyperää olevien hoidosta on rajallisesti.

Taulukko 2 Oireiden lievittyminen 6 kuukauden hoidolla

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

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Indakateroli on kiraalinen molekyyli, jossa on R-konfiguraatio.

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

Imeytyminen

Indakaterolin huippupitoisuudet seerumissa saavutettiin noin 15 minuutin kuluttua kerta-annosten tai toistuvien annosten inhaloimisesta (mediaaniaika). Systeeminen indakaterolialtistus suureni annoksen myötä ja suhteessa annokseen annostasolla 150–600 mikrogrammaa. Inhaloidun indakaterolin absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli keskimäärin 43–45 %. Systeeminen altistus muodostuu keuhkoista (noin 75 %) ja suolistosta (noin 25 %) tapahtuvan imeytymisen seurauksena.

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

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

Eliminaatio

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

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

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

Erityisryhmät

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

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Geenitoksisuustutkimuksissa ei havaittu mutageenisuutta eikä klastogeenisuutta. Karsinogeenisuutta arvioitiin kaksivuotisessa tutkimuksessa rotalla ja 6 kk pituisessa tutkimuksessa siirtogeenisellä hiirellä. Rotalla havaittiin munasarjojen hyvänlaatuisten leiomyomien ja munasarjojen sileän lihaksen paikallisen hyperplasian yleistymistä. Tämä vastasi muilla beeta₂-adrenergisillä agonisteilla tehtyjä samankaltaisia havaintoja. Hiirellä ei todettu viitteitä karsinogeenisuudesta. Systemiset altistukset (AUC), jotka eivät aiheuttaneet mitään haittavaikutuksia (NOAEL-altistus), olivat rotalla vähintään 7 kertaa ja hiirellä vähintään 49 kertaa suuremmat kuin 300 mikrogramman Onbrez Breezhaler -annoksia kerran vuorokaudessa käyttävän ihmisen altistus.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Laktoosimonohydraatti

Kapselin kuori

Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä kapselit läpipainopakkauksessaan, ja poista ne pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Onbrez Breezhaler on kerta-annosinhalaattori. Inhalaattorin runko-osa ja suojuus on valmistettu akryylinitriili-butadienistyreenistä (ABS). Painikkeet on valmistettu metyyliimetakrylaatti-ABS:stä. Neulat ja jouset ovat ruostumatonta terästä.

PA/Al/PVC - Al-läpipainopakkaus, sisältäen 10 kovaa kapselia

Pahvipakkaus, jossa 10 kapselia ja yksi Onbrez Breezhaler -inhalaattori.
Pahvipakkaus, jossa 30 kapselia ja yksi Onbrez Breezhaler -inhalaattori.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Inhalaattori on hävitettävä, kun kaikki kapselit on käytetty.

Käsittely- ja käyttöohjeet

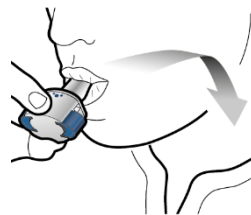
Lue **Käyttöohjeet** kokonaan ennen kuin käytät Onbrez Breezhaler -valmistetta.



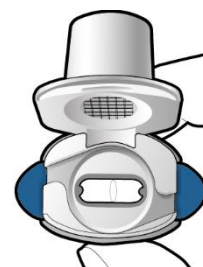
Aseta kapseli



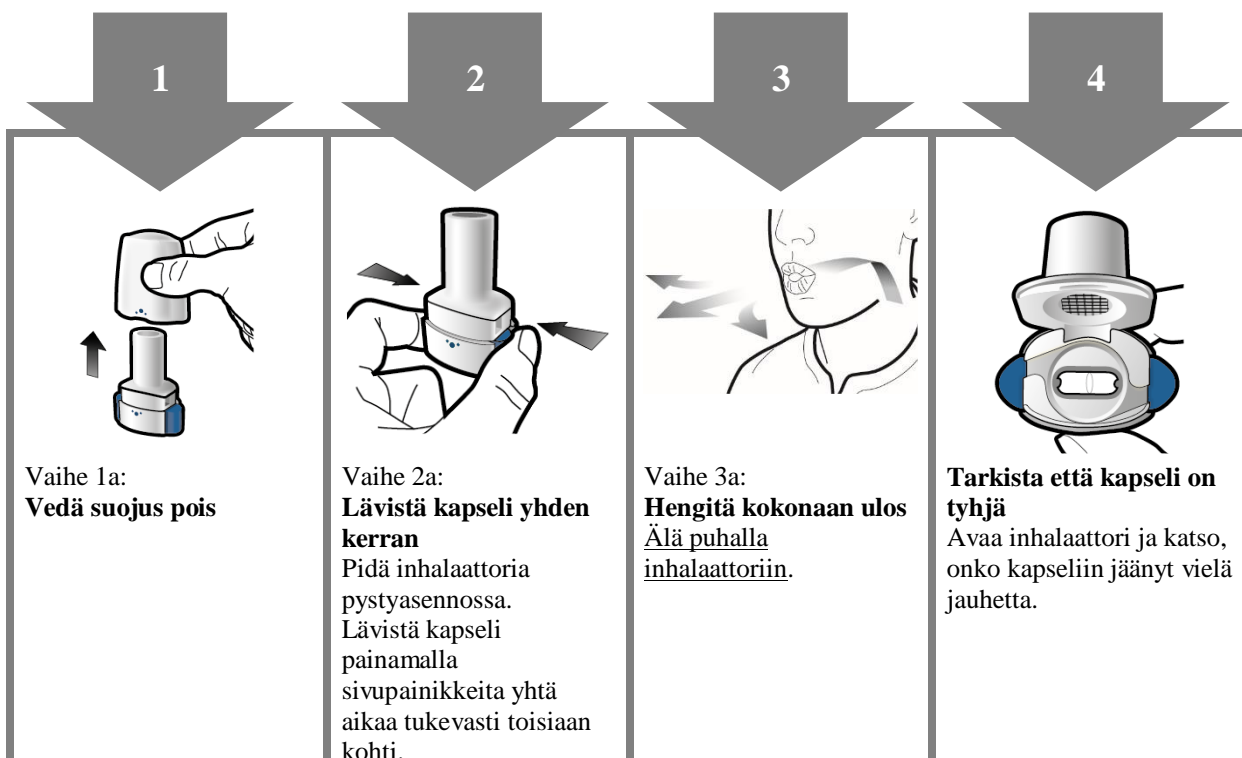
Lävistä ja vapauta

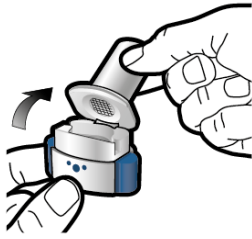


Inhaloi syvään

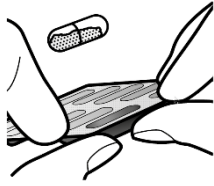


Tarkista että kapseli on tyhjä



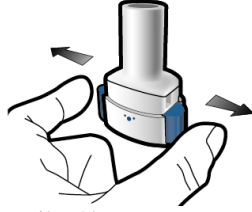


Vaihe 1b:
Avaa inhalaattori

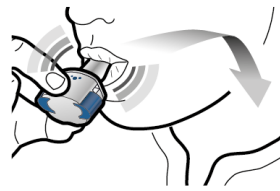


Vaihe 1c:
Ota kapseli esiin
Poista yksi kapseli läpipainopakkauksesta. Älä niele kapselia.

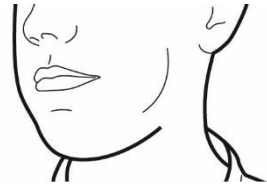
Kuulet naksahduksen, kun neula lävistää kapselin. Lävistä kapseli vain yhden kerran.



Vaihe 2b:
Vapauta sivupainikkeet



Vaihe 3b:
Inhaloi lääke syvään
Pitele inhalaattoria kuvan mukaisella tavalla. Aseta suukappale suuhusi ja sulje huulet tiukasti sen ympärille. Älä paina sivupainikkeita. Hengitä sisään niin nopeasti ja syvään kuin voit. Inhalaation aikana kuuluu suriseva ääni. Lääke saattaa maistua suussasi kun inhaloit sen.




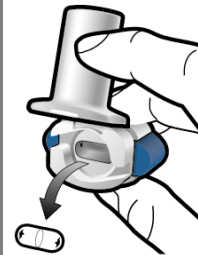
Vaihe 3c:
Pidätä hengitystä
Pidätä hengitystäsi enintään 5 sekunnin ajan.

Jos kapselissa on vielä jauhetta:

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


Jauhetta jäljellä


Tyhjä



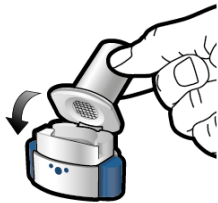
Poista tyhjä kapseli
Laita tyhjä kapseli sekajätteeseen. Sulje inhalaattori ja aseta suojuksen takaisin paikoilleen.



Vaihe 1d:

**Aseta kapseli
inhalaattoriin**

Älä koskaan aseta kapselia
suoraan suukappaleeseen.



Vaihe 1e:

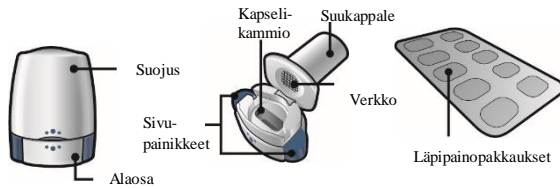
Sulje inhalaattori

Tärkeää tietoa

- Onbrez Breezhaler kapselit pitää aina säilyttää repäisyypakkauksessa ja poistetaan vasta juuri ennen käyttöä.
- Älä niele kapselia.
- Älä ota Onbrez Breezhaler -kapsleita muilla inhalaattoreilla.
- Älä käytä Onbrez Breezhaler -inhalaattoria muiden lääkekapselien 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 kapsleita märillä käsillä.
- Älä koskaan pese inhalaattoriasi vedellä.

Onbrez Breezhaler –pakkaus sisältää:

- yhden Onbrez Breezhaler -inhalaattorin
- yhden tai useamman läpipainopakkauksen, joissa jokaisessa on joko 6 tai 10 inhalaattorin avulla otettavaa Onbrez Breezhaler –kapselia



Inhalaattori

Inhalaattorin alaosa

Läpipainopakkaus

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/1/09/593/001-005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30. marraskuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onbrez Breezhaler 300 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää indakaterolimaleaattia vastaten 300 mikrogrammaa indakaterolia.

Inhalaattorista saatava indakaterolimaleaattiannos vastaa 240 mikrogrammaa indakaterolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 24,6 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, kapseli, kova

Läpinäkyvä (väritön), valkoista jauhetta sisältävä kapseli, jossa on sininen vaakaviiva. Viivan yläpuolelle on painettu sinisellä "IDL 300", ja sen alapuolella on sininen yrityksen logo (L).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

Onbrez Breezhaler tulee ottaa aina samaan aikaan päivästä joka päivä.

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

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Onbrez Breezhaler -valmistetta pediatrisille potilaille (alle 18-vuotiaat).

Antotapa

Vain inhalaatioon. Onbrez Breezhaler-kapseleita ei saa niellä.

Kapselit saa poistaa läpipainopakkauksestaan vasta juuri ennen käyttöä.

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

Potilaita pitää neuvoa valmisteen oikeasta käyttötavasta. Jos potilaan hengittäminen ei helpotu, häneltä on varmistettava, ettei hän niele lääkettä inhaloinnin sijaan.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Astma

Onbrez Breezhaler -valmiste on pitkävaikutteinen beeta₂-adrenerginen agonisti, jonka käyttöaihe on ainoastaan COPD:n hoito. Sitä ei pidä käyttää astman hoitoon, sillä pitkäaikaisesta käytöstä astmapotilailla ei ole tietoa.

Pitkävaikutteiset beeta₂-adrenergiset agonistit saattavat lisätä astmaan liittyvien vakavien haittatapahtumien riskiä, mukaan lukien astmaan liittyvä kuolema, kun niitä käytetään astman hoitoon.

Yliherkkyys

Onbrez Breezhalerin annostelun jälkeisiä välittömiä yliherkkyysreaktioita on raportoitu. Jos allergiseen reaktioon viittaavia merkkejä ilmenee (etenkin hengitys- tai nielemisvaikeuksia; kielen, huulten tai kasvojen turpoamista; urtikariaa, ihottumaa), on Onbrez Breezhaler -valmisteen käyttö välittömästi lopetettava ja muu, vaihtoehtoinen lääkitys aloitettava.

Paradoksaalinen bronkospasmi

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

Taudin paheneminen

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

Systeemiset vaikutukset

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

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Kuten muutkin beeta₂-adrenergiset agonistit, myös indakateroli voi aiheuttaa joillekin potilaille kliinisesti merkittäviä kardiovaskulaarivaikutuksia, jotka ilmenevät syketaajuuden tihenemisenä, verenpaineen kohoamisena ja/tai muina oireina. Tällaisessa tilanteessa hoito saatetaan joutua lopettamaan. Beeta-agonistit ovat aiheuttaneet myös EKG-muutoksia kuten T-aallon madaltumista, QTc-ajan pitenemistä ja ST-laskua. Havaintojen kliinisestä merkityksestä ei kuitenkaan ole tietoa. Siksi pitkävaikutteisia beeta₂-adrenergisiä agonisteja (LABA) tai LABA-valmistetta sisältäviä valmisteita kuten Onbrez Breezhaleria pitää käyttää varoen potilaille joilla tiedetään tai epäillään olevan pidentynyt QT-aika tai joita hoidetaan QT-ajan pitenemistä aiheuttavilla lääkevalmisteilla.

Hypokalemia

Joillekin potilaille beeta₂-adrenergiset agonistit saattavat aiheuttaa merkittävää hypokalemiaa, joka altistaa kardiovaskulaarihaitoille. Seerumin kaliumpitoisuuden pieneneminen on yleensä ohimenevää eikä vaadi kaliumlisän käyttöä. Vaikeaa keuhkoastma- tautia sairastavilla hypoksia ja muu samanaikainen hoito saattavat pahentaa hypokalemiaa (ks. kohta 4.5), mikä voi suurentaa rytmihäiriöherkkyyttä.

Hyperglykemia

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

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

Apuaineet

Kapselit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sympatomiemeettiset lääkevalmisteet

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

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

Hypokaleemiaa aiheuttavat hoidot

Samanaikainen hoito hypokaleemiaa aiheuttavilla lääkkeillä (metyyliksantiini johdokset, steroidit tai kaliumia säästämättömät diureetit) saattaa tehostaa beeta₂-adrenergisten agonistien mahdollista hypokaleemista vaikutusta, joten varovaisuus on siksi tarpeen (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajat

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

Metaboliset ja kuljettajaproteiineihin liittyvät yhteisvaikutukset

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja indakaterolin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia kliinisesti relevanteilla altistuksilla (ks. kohta 5.3). Kuten muutkin beeta₂-adrenergiset agonistit, indakateroli saattaa vaikeuttaa synnytystä relaxoimalla kohdun sileää lihasta. Onbrez Breezhalerin käyttö raskauden aikana on suositeltavaa ainoastaan mikäli odotetut hyödyt on suuremmat kuin mahdolliset riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö indakateroli/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet indakaterolin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Onbrez Breezhaler -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Onbrez Breezhalerilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Suositusannoksilla yleisimpiä haittavaikutuksia olivat nenänielutulehdus (14,3 %), ylähengitystieinfektiot (14,2 %), yskä (8,2 %), päänsärky (3,7 %) ja lihasspasmit (3,5 %). Ne olivat useimmiten lieviä tai kohtalaisia, ja niiden esiintyvyys pieneni, kun hoitoa jatkettiin.

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

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Onbrez Breezhalerin vaiheen III kliiniseen tutkimusohjelmaan otettiin potilaita, joilla oli keskivaikea tai vaikea keuhkohtaumatauti. 4 764 potilasta altistui indakaterolille enintään yhden vuoden ajan ja sai enintään kaksi kertaa suositellun enimmäisannoksen suuruisia annoksia. Näistä potilaista 2 611 sai 150 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa ja 1 157 sai 300 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa. Noin 41 %:lla potilaista oli vaikea keuhkohtaumatauti. Potilaiden keski-ikä oli 64 vuotta ja 48 % oli vähintään 65-vuotiaita. Valtaosa (80 %) oli valkoihoisia.

Taulukossa 1 esitetyt haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti keuhkohtaumatautipotilaiden turvallisuustietokantaan. 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 | |
| Nenänielutulehdus | Hyvin yleinen |
| Ylähengitystieinfektiot | Hyvin yleinen |
| Sinuiitti | Yleinen |
| Immuunijärjestelmä | |
| Yliherkkyysoireet ¹ | Melko harvinainen |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | |
| Diabetes ja hyperglykemia | Yleinen |
| Hermosto | |
| Päänsärky | Yleinen |
| Huimaus | Yleinen |
| Parestesiat | Melko harvinainen |
| Sydän | |
| Iskeeminen sydänsairaus | Yleinen |
| Sydämentykytys | Yleinen |
| Eteisvärinä | Melko harvinainen |
| Takykardia | Melko harvinainen |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | |
| Yskä | Yleinen |
| Suun ja nielun alueen kipu, mukaan lukien kurkun ärsytys | Yleinen |
| Vetinen nuha | Yleinen |
| Paradoksaalinen bronkospasmi | Melko harvinainen |
| Iho ja ihonalainen kudος | |
| Kutina/ihottuma | Yleinen |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | |
| Lihasspasmit | Yleinen |
| Muskuloskeetaaliset kivut | Yleinen |
| Lihaskivut | Melko harvinainen |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | |
| Rintakipu | Yleinen |
| Perifeerinen turvotus | Yleinen |

¹ Yliherkkyysoireita on raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeisen Onbrez Breezhaler -lääkkeen käytön yhteydessä. Nämä raportit perustuvat vapaaehtoiseen ilmoittamismenettelyyn ja ne ovat peräisin tuntemattoman suuruudesta potilaspopulaatiosta, jolloin ei aina ole mahdollista esittää luotettavaa arviota kyseessä olevan haittavaikutuksen esiintyvyydestä tai sen mahdollisesta syy-seuraussuhteesta käytettyyn lääkevalmisteeseen nähden. Siksi esiintyvyys on laskettu kliinisistä tutkimuksista saadun kokemuksen perusteella.

Kun Onbrez Breezhaleria käytettiin 600 mikrogramman annoksin kerran vuorokaudessa, sen turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samankaltainen kuin suositusannoksia käytettäessä. Uutena haittavaikutuksena esiintyi tällöin vapinaa (yleinen).

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa havaittiin vastaanottokäyntien yhteydessä, että keskimäärin 17–20 %:lla potilaista oli satunnaista yskää, joka alkoi yleensä 15 sekunnin kuluessa inhalaation ottamisesta ja kesti tyypillisesti 5 sekuntia (noin 10 sekuntia tupakoijilla). Sitä havaittiin naisilla useammin kuin miehillä ja tupakoijilla useammin kuin tupakoinnin lopettaneilla. Inhalaation jälkeinen yskä ei johtanut tutkimuksen keskeyttämiseen yhdenkään suositusannoksia käyttäneen potilaan kohdalla (yskä on keuhkohtaumataudin oire, ja vain 8,2 % potilaista ilmoitti yskää haittatapahtumana). Ei ole viitteitä siitä, että inhalaation jälkeiseen yskään liittyy bronkospasmia, pahenemisvaiheita, taudin vaikeutumista tai tehon heikkenemistä.

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

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

Indakaterolin yliannostus aiheuttaa todennäköisesti beeta₂-adrenergisten agonistien tyypivaikutusten korostumista, ts. takykardiaa, vapinaa, sydämentykytystä, päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, uneliaisuutta, kammiotymioita, metabolista asidoosia, hypokalemiaa ja hyperglykemiaa.

Elintoimintoja tukeva ja oireenmukainen hoito on aiheellista. Vaikeissa tapauksissa potilaat tulisi ottaa sairaalahoitoon. Kardioselektiivisten beetasalpaajien käyttöä voidaan harkita, mutta sen tulee aina tapahtua lääkärin valvonnassa ja äärimmäistä varovaisuutta noudattaen, sillä beetasalpaajien käyttö voi johtaa bronkospasmiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, selektiiviset beeta-2-reseptoriagonistit, ATC-koodi: R03AC18

Vaikutusmekanismi

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

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Bronkodilatoiva vaikutus ei riippunut annosteluajankohdasta, aamu tai ilta.

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

Vaikutukset sydämen elektrofysiologiaan

Kaksoissokkoutettussa, lume- ja aktiivi (moksifloksasiini) -kontrolloidussa, 2 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 404 tervettä vapaaehtoista todettiin, että toistuvan annostelun yhteydessä QT_F-aika piteni keskimäärin enintään 2,66 millisekuntia (90 % luottamusväli 0,55–4,77) annoksella 150 mikrogrammaa, 2,98 millisekuntia (1,02–4,93) annoksella 300 mikrogramman ja 3,34 millisekuntia (0,86–5,82) annoksella 600 mikrogrammaa. Tutkituilla annoksilla ei havaittu yhteyttä QT_c-ajan muutoksen ja lääkeainepitoisuuden välillä.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Keuhkojen toiminta

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

Oireiden lievittyminen

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

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

Tietoa afrikkalaista syntyperää olevien hoidosta on rajallisesti.

Taulukko 2 Oireiden lievittyminen 6 kuukauden hoidolla

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

Tutkimusasetelma, ^a: indakateroli (150 mikrog), salmeteroli tai lumelääke, ^b: indakateroli (150 tai 300 mikrog), tiotropium tai lumelääke, ^c: indakateroli (300 mikrog), formoteroli tai lumelääke

[†] Pienin kliinisesti merkittävä muutos (MCID) on ≥ 1 pisteen muutos TDI:ssä, ja ≥ 4 pisteen muutos SGRQ:ssa

ea = ei arvioitu 6 kk kohdalla

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Indakateroli on kiraalinen molekyyli, jossa on R-konfiguraatio.

Farmakokineettiset tiedot saatiin useista terveillä vapaaehtoisilla ja keuhko- ja sydäntautipotilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista.

Imeytyminen

Indakaterolin huippupitoisuudet seerumissa saavutettiin noin 15 minuutin kuluttua kerta-annosten tai toistuvien annosten inaloimisesta (mediaaniaika). Systeeminen indakaterolialtistus suureni annoksen myötä ja suhteessa annokseen annostasolla 150–600 mikrogrammaa. Inhaloidun indakaterolin absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli keskimäärin 43–45 %. Systeeminen altistus muodostuu keuhkoista (noin 75 %) ja suolistosta (noin 25 %) tapahtuvan imeytymisen seurauksena.

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

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

Eliminaatio

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

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

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

Erityisryhmät

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

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Geenitoksisuustutkimuksissa ei havaittu mutageenisuutta eikä klastogeenisuutta. Karsinogeenisuutta arvioitiin kaksivuotisessa tutkimuksessa rotalla ja 6 kk pituisessa tutkimuksessa siirtogeenisellä hiirellä. Rotalla havaittiin munasarjojen hyvänlaatuisten leiomyomien ja munasarjojen sileän lihaksen paikallisen hyperplasian yleistymistä. Tämä vastasi muilla beeta₂-adrenergisilla agonisteilla tehtyjä samankaltaisia havaintoja. Hiirellä ei todettu viitteitä karsinogeenisuudesta. Systemiset altistukset (AUC), jotka eivät aiheuttaneet mitään haittavaikutuksia (NOAEL-altistus), olivat rotalla vähintään 7 kertaa ja hiirellä vähintään 49 kertaa suuremmat kuin 300 mikrogramman Onbrez Breezhaler -annoksia kerran vuorokaudessa käyttävän ihmisen altistus.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Laktoosimonohydraatti

Kapselin kuori

Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä kapselit läpipainopakkauksessaan, ja poista ne pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Onbrez Breezhaler on kerta-annosinhalaattori. Inhalaattorin runko-osa ja suojuus on valmistettu akryylinitriilibutadieenistyyreenistä (ABS). Painikkeet on valmistettu metyyylimetakrylaatti-ABS:stä. Neulat ja jouset ovat ruostumatonta terästä.

PA/Al/PVC - Al-läpipainopakkaus, sisältäen 10 kovaa kapselia

Pahvipakkaus, jossa 10 kapselia ja yksi Onbrez Breezhaler -inhalaattori.

Pahvipakkaus, jossa 30 kapselia ja yksi Onbrez Breezhaler -inhalaattori.

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

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

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

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Inhalaattori on hävitettävä, kun kaikki kapselit on käytetty.

Käsittely- ja käyttöohjeet

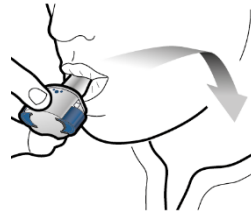
Lue **Käyttöohjeet** kokonaan ennen kuin käytät Onbrez Breezhaler -valmistetta.



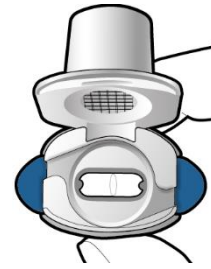
Aseta kapseli



Lävistä ja vapauta

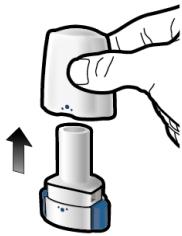


Inhaloi syvään



Tarkista että kapseli on tyhjä

1

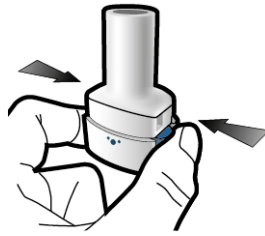


Vaihe 1a:
Vedä suojeus pois

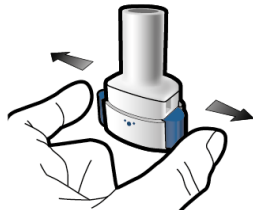


Vaihe 1b:
Avaa inhalaattori

2



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

3

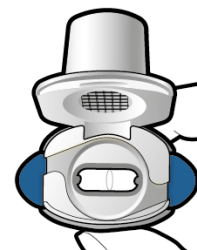


Vaihe 3a:
Hengitä kokonaan ulos
Älä puhalla inhalaattoriin.



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

4



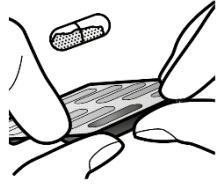
Tarkista että kapseli on tyhjä
Avaa inhalaattori ja katso, onko kapseliin jäänyt vielä jauhetta.

Jos kapselissa on vielä jauhetta:

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


Jauhetta jäljellä


Tyhjä



Vaihe 1c:

Ota kapseli esiin

Poista yksi kapseli läpipainopakkauksesta. Älä niele kapselia.

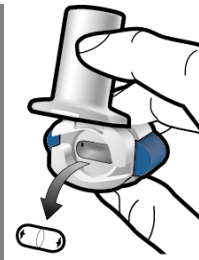
Hengitä sisään niin nopeasti ja syvään kuin voit. Inhalaation aikana kuuluu suriseva ääni. Lääke saattaa maistua suussasi kun inhaloit sen.



Vaihe 3c:

Pidätä hengitystä

Pidätä hengitystäsi enintään 5 sekunnin ajan.



Poista tyhjä kapseli

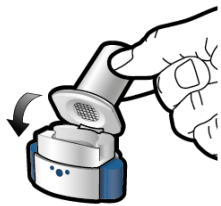
Laita tyhjä kapseli sekajätteeseen. Sulje inhalaattori ja aseta suojuks takaisin paikoilleen.



Vaihe 1d:

Aseta kapseli inhalaattoriin

Älä koskaan aseta kapselia suoraan suukappaleeseen.



Vaihe 1e:

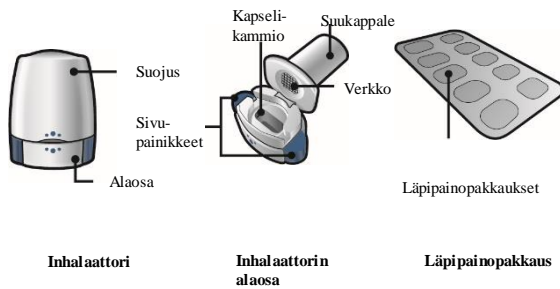
Sulje inhalaattori

Tärkeää tietoa

- Onbrez Breezhaler kapselit pitää aina säilyttää repäisyypakkauksessa ja poistetaan vasta juuri ennen käyttöä.
- Älä niele kapselia.
- Älä ota Onbrez Breezhaler -kapseleita muilla inhalaattoreilla.
- Älä käytä Onbrez Breezhaler -inhalaattoria muiden lääkekapselien 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 kapseleita märillä käsillä.
- Älä koskaan pese inhalaattoriasi vedellä.

Onbrez Breezhaler –pakkaus sisältää:

- yhden Onbrez Breezhaler -inhalaattorin
- yhden tai useamman läpipainopakkauksen, joissa jokaisessa on joko 6 tai 10 inhalaattorin avulla otettavaa Onbrez Breezhaler –kapselia



Inhalaattori

Inhalaattorin alaosa

Läpipainopakkaukset

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.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/593/006-010

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30. marraskuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- 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 VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

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

Lääkevalmisteeseen 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 lääkevalmisteeseen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 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 sovittujen 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

Onbrez Breezhaler 150 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova
indakateroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää indakaterolimaleaattia vastaten 150 mikrogrammaa indakaterolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia (ks. lisätiedot pakkausselosteesta) ja liivatetta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, kapseli, kova

10 kapselia + 1 inhalaattori

30 kapselia + 1 inhalaattori

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Älä niele kapseleita.

Käytetään vain pakkauksessa olevan inhalaattorin kanssa.

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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/593/001

10 kapselia + 1 inhalaattori

EU/1/09/593/002

30 kapselia + 1 inhalaattori

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Onbrez Breezhaler 150

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

Onbrez Breezhaler 150 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova indakateroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää indakaterolimaleaattia vastaten 150 mikrogrammaa indakaterolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia (ks. lisätiedot pakkausselosteesta) ja liivatetta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, kapseli, kova

Monipakkaus: 60 (2 pakkausta à 30 kapselia ja 1 inhalaattori).

Monipakkaus: 90 (3 pakkausta à 30 kapselia ja 1 inhalaattori).

Monipakkaus: 300 (30 pakkausta à 10 kapselia ja 1 inhalaattori).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Älä niele kapseleita.

Käytetään vain pakkauksessa olevan inhalaattorin kanssa.

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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Onbrez Breezhaler 150

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

Onbrez Breezhaler 150 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova indakateroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää indakaterolimaleaattia vastaten 150 mikrogrammaa indakaterolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia (ks. lisätiedot pakkausselosteesta) ja liivatetta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, kapseli, kova

10 kapselia ja 1 inhalaattori. Kuuluu monipakkaukseen. Ei myytäväksi erikseen.
30 kapselia ja 1 inhalaattori. Kuuluu monipakkaukseen. Ei myytäväksi erikseen..

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Älä niele kapseleita.
Käytetään vain pakkauksessa olevan inhalaattorin kanssa.
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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä lämpöpainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Onbrez Breezhaler 150

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

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**YKSIKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUKSEN JA MONIPAKKAUKSEN
VÄLIPAKKAUKSEN 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**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onbrez Breezhaler 150 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova
indakateroli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Vain inhalaatioon. Ei saa niellä.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onbrez Breezhaler 300 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova
indakateroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää indakaterolimaleaattia vastaten 300 mikrogrammaa indakaterolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia (ks. lisätiedot pakkausselosteesta) ja liivatetta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, kapseli, kova

10 kapselia + 1 inhalaattori

30 kapselia + 1 inhalaattori

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Älä niele kapseleita.

Käytetään vain pakkauksessa olevan inhalaattorin kanssa.

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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/593/006

10 kapselia + 1 inhalaattori

EU/1/09/593/007

30 kapselia + 1 inhalaattori

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Onbrez Breezhaler 300

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

Onbrez Breezhaler 300 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova indakateroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää indakaterolimaleaattia vastaten 300 mikrogrammaa indakaterolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia (ks. lisätiedot pakkausselosteesta) ja liivatetta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, kapseli, kova

Monipakkaus: 60 (2 pakkausta à 30 kapselia ja 1 inhalaattori).

Monipakkaus: 90 (3 pakkausta à 30 kapselia ja 1 inhalaattori).

Monipakkaus: 300 (30 pakkausta à 10 kapselia ja 1 inhalaattori).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Älä niele kapseleita.

Käytetään vain pakkauksessa olevan inhalaattorin kanssa.

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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Onbrez Breezhaler 300

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

Onbrez Breezhaler 300 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova indakateroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää indakaterolimaleaattia vastaten 300 mikrogrammaa indakaterolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia (ks. lisätiedot pakkausselosteesta) ja liivatetta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, kapseli, kova

10 kapselia ja 1 inhalaattori. Kuuluu monipakkaukseen. Ei myytäväksi erikseen.
30 kapselia ja 1 inhalaattori. Kuuluu monipakkaukseen. Ei myytäväksi erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Älä niele kapseleita.
Käytetään vain pakkauksessa olevan inhalaattorin kanssa.
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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Onbrez Breezhaler 300

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

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**YKSIKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUKSEN JA MONIPAKKAUKSEN
VÄLIPAKKAUKSEN 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**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onbrez Breezhaler 300 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova
indakateroli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Vain inhalaatioon. Ei saa niellä.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Onbrez Breezhaler 150 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova Onbrez Breezhaler 300 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kapseli, kova indakateroli

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 tai apteekkihenkilökunnan 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 tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Onbrez Breezhaler on ja mihin sitä käytetään

Mitä Onbrez Breezhaler on

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

Mihin Onbrez Breezhaleria käytetään

Onbrez Breezhaler on tarkoitettu helpottamaan keuhkohtaumatautia (COPD) sairastavien aikuispotilaiden hengitysvaikeuksia. COPD:ssa hengitysteitä ympäröivät lihakset supistuvat, mikä hankaloittaa hengittämistä. Tämä lääke rentouttaa em. lihaksia ja helpottaa ilman kulkeutumista keuhkoihin ja niistä pois.

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

Älä käytä Onbrez Breezhaler-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Onbrez Breezhaler-valmistetta.

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

Onbrez Breezhaler -hoidon aikana:

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

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Onbrez Breezhaler

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

Kerro lääkäriille etenkin, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

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

Raskaus ja imetys

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

Älä käytä Onbrez Breezhaleria, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Onbrez Breezhaler sisältää laktoosia

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

3. Miten Onbrez Breezhaler-valmistetta käytetään

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

Onbrez Breezhalerin annostus

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

Miten Onbrez Breezhaleria käytetään

- Pakkauksessa on inhalaattori ja läpipainopakkauksiin pakattuja kapseleita, joihin lääke on pakattu inhalaatiojauheen muodossa. Onbrez Breezhaler -inhalaattoria käytetään kapselin sisältämän lääkkeen inhaloimiseen.
- Ota aina kapselit pakkauksessa olevan Onbrez Breezhaler -inhalaattorin avulla. Poista kapselit läpipainopakkauksesta vasta juuri ennen niiden käyttöä.
- Kun aloitat uuden pakkauksen, ota samalla käyttöösi pakkauksessa oleva uusi Onbrez Breezhaler -inhalaattori.
- Hävitä inhalaattori, kun kaikki kapselit on käytetty.
- Älä niele kapseleita.
- **Tutustu tämän pakkausselosteen lopussa oleviin ohjeisiin, joissa kerrotaan tarkemmin inhalaattorin käytöstä.**

Jos käytät enemmän Onbrez Breezhaler-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteys lääkäriin tai hakeudu lähimpään päivystykseen, jos olet ottanut liikaa Onbrez Breezhaleria tai jos joku muu on ottanut kapseleitasi. Näytä Onbrez Breezhaler -pakkaus. Lääkärinhoito voi olla tarpeen. Saatat huomata sydämesi lyövän tavanomaista nopeammin, tai sinulle voi ilmaantua päänsärkyä, voit tuntea olosi uneliaaksi, saatat voida pahoin tai oksentaa.

Jos unohtat käyttää Onbrez Breezhaler-valmistetta

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

Onbrez Breezhaler -hoidon kesto

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

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Jotkin haittavaikutukset saattavat olla vakavia. Ota välittömästi yhteys lääkäriisi

- jos sinulla on puristavaa rintakipua (yleinen).
- jos verensokeriarvosi nousee liian korkeaksi (diabetes). Tällöin tunnet väsymystä, voimakasta janoa ja nälkää (ilman, että painosi nousee), ja virtsanerityksesi on tavallista suurempi (yleinen).
- jos sydämesi lyönnit muuttuvat epäsäännöllisiksi (melko harvinainen)
- jos saat allergiseen reaktioon viittaavia oireita, kuten ihottumaa, kutinaa, nokkosrokkoa, hengitys- tai nielemisvaikeuksia, huimausta (melko harvinainen).
- jos sinulla on hengitysvaikeuksia vinkuvan hengitysäänen tai yskän kera (melko harvinainen).

Muita haittavaikutuksia voivat olla:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (näitä voi ilmetä useammalla kuin 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- flunssankaltaiset oireet. Voit kokea kaikki tai useammat seuraavista oireista: kurkkukipu, vuotava nuha, tukkoinen nenä, aivastelu, yskä, päänsärky.

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

- kipu ja painontunne poskissa ja otsassa (nenän sivuonteloiden tulehdus)
- nuha
- yskä
- kurkkukipu
- päänsärky
- huimaus
- sydämentykytys
- lihaskrampit
- käsien, nilkkojen ja jalkaterien turvotus
- kutina/ihottuma
- rintakipu
- kivut lihaksissa, luustossa tai nivelissä.

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

- nopeat sydämen lyönnit
- kihelmöinti tai puutuminen
- lihaskivut.

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

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. Onbrez Breezhaler-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä alle 30 °C.

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

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pakkaus on vahingoittunut tai näyttää avatulta.

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 Onbrez Breezhaler sisältää

- Yksi 150 mikrogramman Onbrez Breezhaler -kapseli sisältää 150 mikrogrammaa indakaterolia indakaterolimaleaattina. Muut aineet ovat laktoosi, ja kapselit on valmistettu liivateesta.
- Yksi 300 mikrogramman Onbrez Breezhaler -kapseli sisältää 300 mikrogrammaa indakaterolia indakaterolimaleaattina. Muut aineet ovat laktoosi, ja kapselit on valmistettu liivateesta.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Pakkauksessa on inhalaattori ja läpipainopakkausin pakattuja kapseleita. Kapselit ovat läpinäkyviä (värittömiä) ja sisältävät valkoista jauhetta.

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

Saatavilla on seuraavat pakkauskoot:

Pahvipakkaus, jossa 10 kapselia ja 1 inhalaattori.

Pahvipakkaus, jossa 30 kapselia ja 1 inhalaattori.

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

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanti

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Saksa

Novartis Farmacéutica SA

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Espanja

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

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

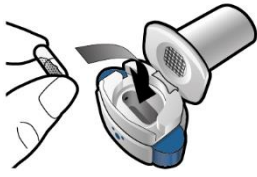
Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

ONBRESZ BREEZHALER -INHALAATTORIN KÄYTTÖOHJEET

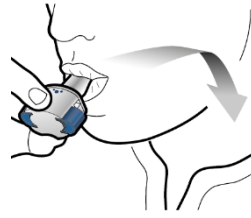
Lue **Käyttöohjeet** kokonaan ennen kuin käytät Onbresz Breezhaler -valmistetta.



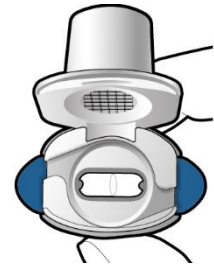
Aseta kapseli



Lävistä ja vapauta

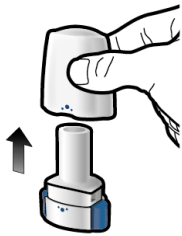


Inhaloi syvään

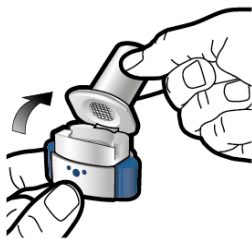


Tarkista että kapseli on tyhjä

1

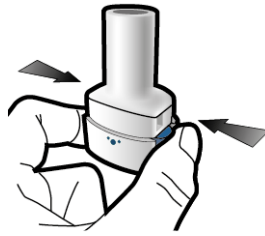


Vaihe 1a:
Vedä suojeus pois

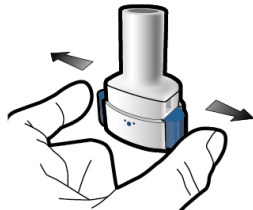


Vaihe 1b:
Avaa inhalaattori

2



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

3

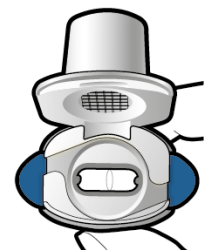


Vaihe 3a:
Hengitä kokonaan ulos
Älä puhalla inhalaattoriin.



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

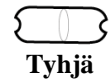
4

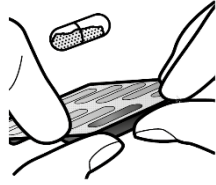


Tarkista että kapseli on tyhjä
Avaa inhalaattori ja katso, onko kapseliin jäänyt vielä jauhetta.

Jos kapselissa on vielä jauhetta:

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





Vaihe 1c:

Ota kapseli esiin

Poista yksi kapseli läpipainopakkauksesta. Älä niele kapselia.

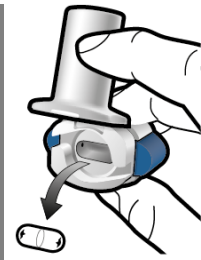
Hengitä sisään niin nopeasti ja syvään kuin voit. Inhalaation aikana kuuluu suriseva ääni. Lääke saattaa maistua suussasi kun inhaloit sen.



Vaihe 3c:

Pidätä hengitystä

Pidätä hengitystäsi enintään 5 sekunnin ajan.



Poista tyhjä kapseli

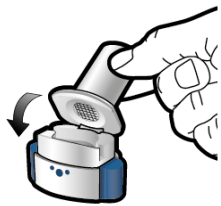
Laita tyhjä kapseli sekajätteeseen. Sulje inhalaattori ja aseta suojus takaisin paikoilleen.



Vaihe 1d:

Aseta kapseli inhalaattoriin

Älä koskaan aseta kapselia suoraan suukappaleeseen.



Vaihe 1e:

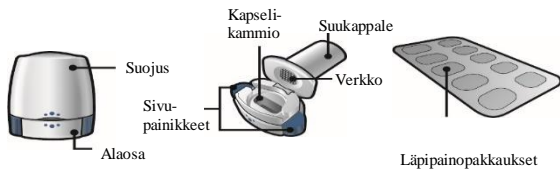
Sulje inhalaattori

Tärkeää tietoa

- Onbrez Breezhaler kapselit pitää aina säilyttää repäisyypakkauksessa ja poistetaan vasta juuri ennen käyttöä.
- Älä niele kapselia.
- Älä ota Onbrez Breezhaler -kapseleita muilla inhalaattoreilla.
- Älä käytä Onbrez Breezhaler -inhalaattoria muiden lääkekapselien 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 kapseleita märillä käsillä.
- Älä koskaan pese inhalaattoriasi vedellä.

Onbrez Breezhaler –pakkaus sisältää:

- yhden Onbrez Breezhaler -inhalaattorin
- yhden tai useamman läpipainopakkauksen, joissa jokaisessa on joko 6 tai 10 inhalaattorin avulla otettavaa Onbrez Breezhaler –kapselia



Inhalaattori

Inhalaattorin
alaosa

Läpipainopakkaus

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.