LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 143 mikrogrammaa indakaterolimaleaattia, joka vastaa 110 mikrogrammaa indakaterolia, ja 63 mikrogrammaa glykopyrroniumbromidia, joka vastaa 50 mikrogrammaa glykopyrroniumia (indakaterol./glykopyrronium.).

Jokainen inhalaattorista saatava annos (annos, joka vapautuu inhalaattorin suukappaleesta) sisältää 110 mikrogrammaa indakaterolimaleaattia, joka vastaa 85 mikrogrammaa indakaterolia, ja 54 mikrogrammaa glykopyrroniumbromidia, joka vastaa 43 mikrogrammaa glykopyrroniumia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, kova kapseli (inhalaatiojauhe).

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ultibro Breezhaler on tarkoitettu oireita lievittäväksi bronkodilatoivaksi ylläpitohoidoksi aikuispotilaiden keuhkoahtaumataudissa (COPD).

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Ultibro Breezhaler -valmistetta voidaan käyttää suositusannoksella iäkkäille potilaille (75-vuotiaille ja vanhemmille).

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

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

Pediatriset potilaat
Ei ole asianmukaista käyttää Ultibro Breezhaler -valmistetta pediatrisille potilaille (alle 18-vuotiaille) keuhkoahtaumataudin hoitoon. Ultibro Breezhaler -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Vain inhalaatioon. Kapseleita ei saa niellä.

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

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

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Astma

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

Pitkävaikutteiset beeta$_2$-agonistit saattavat lisätä astmaan liittyvien vakavien haittatapahtumien riskiä, mukaan lukien astmaan liittyvä kuolema, kun niitä käytetään astman hoitoon.

Ei akuuttihoitoon

Ultibro Breezhaler -valmistetta ei ole tarkoitettu akuuttien bronkospasmijaksojen ensihoitoon.

Yliherkkyys

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

Paradoksaalinen bronkospasmi

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

Glykopyrroniumiin liittyvät antikolinergiset vaikutukset

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

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

Virtsaumpi
Tietoja virtsaummesta kärsivien potilaiden hoidosta ei ole, joten näiden potilaiden hoidossa Ultibro Breezhaler -valmistetta on käytettävä varoen.

Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta

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

Kardiovaskulaariset vaikutukset

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

Beeta$_2$-agonistit voivat aiheuttaa joillekin potilaille kliinisesti merkittäviä kardiovaskulaarivaikutuksia, jotka ilmenevät syketaajuuden tihenemisenä, verenpaineen kohoamisena ja/tai muina oireina. Tällaisessa tilanteessa hoito tällä lääkevalmisteella saatetaan joutua lopettamaan. Beeta-agonistit ovat aiheuttaneet myös EKG-muutoksia kuten T-aallon madaltumista, QTc-ajan pitenemistä ja ST-laskua. Havaintojen kliinisestä merkityksestä ei kuitenkaan ole tietoa. Siksi pitkävaikutteisia beeta$_2$-agonisteja (LABA) tai LABA-valmistetta sisältäviä yhdistelmävalmisteita kuten Ultibro Breezhaleria tulee käyttää varoen potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan pidentynyt QT-aika tai joita hoidetaan QT-ajan pitenemistä aiheuttavilla lääkevalmisteilla.

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois ne potilaat, joilla oli epästabiili iskeeminen sydänsairaus, vasemman kammion vajaatoiminta, aikaisemmin sairastettu sydäninfarkti, rytmihäiriö (muu kuin krooninen stabiili eteisvärinä), sekä ne, joiden anamneesissa oli pitkä QT-oireyhtymä tai joiden QTc-

aika oli pidentynyt (Friderician menetelmällä mitattuna, > 450 millisekuntia), joten kokemusta näiden potilasryhmien hoidosta ei ole. Ultibro Breezhaler -valmistetta on käytettävä varoen näissä potilasryhmissä.

Hypokalemia

Joillekin potilaille beeta$_2$-agonistit saattavat aiheuttaa merkittävää hypokalemiaa, joka altistaa kardiovaskulaarihaitoille. Seerumin kaliumpitoisuuden pieneneminen on yleensä ohimenevää eikä vaadi kaliumlisän käyttöä. Vaikeaa keuhkoahtaumatautia sairastavilla hypoksia ja muu samanaikainen hoito saattavat pahentaa hypokalemiaa, mikä voi suurentaa rytmihäiriöherkkyyttä (ks. kohta 4.5).

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

Hyperglykemia

Suurten beeta$_2$-agonistiannosten inhaloiminen saattaa suurentaa plasman glukoosipitoisuuksia. Diabeetikkojen plasman glukoosipitoisuuksia tulee seurata tavanomaista tarkemmin Ultibro Breezhaler -hoidon aloittamisen yhteydessä.

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

Yleisoireet

Ultibro Breezhaler -valmistetta on käytettävä varoen hoidettaessa potilaita, joilla on jokin kouristuksia aiheuttava sairaus tai tyreotoksikoosi, sekä potilaita, jotka ovat epätavallisen herkkiä beeta$_2$-agonistien vaikutuksille.

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Beetasalpaajat
Beetasalpaajat saattavat heikentää tai estää beeta$_2$-agonistien vaikutusta. Näin ollen Ultibro Breezhaler -valmistetta ei pidä käyttää yhdessä beetasalpaajien (myöskään silmätippojen) kanssa, ellei niiden käyttöön ole painavaa syytä. Jos beetasalpaajan käyttö on tarpeen, tulee ensisijaisesti valita kardioselektiivinen beetasalpaaja, mutta niidenkin käytössä on noudatettava varovaisuutta.

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

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

Samanaikaisen käytön yhteydessä on syytä varovaisuuteen

Hypokalemiaa aiheuttavat hoidot
Samanaikainen hoito hypokalemiaa aiheuttavilla lääkkeillä (metyyliksantiinijohdokset, steroidit tai kaliumia säästämättömät diureetit) saattaa tehostaa beeta$_2$-agonistien mahdollista hypokaleemista vaikutusta, joten käytä siksi varoen (ks. kohta 4.4).

Samanaikaisen käytön yhteydessä huomioitavat seikat

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset ja muut tiedot eivät viittaa miehen tai naisen hedelmällisyyteen kohdistuviin huolenaiheisiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tällä valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Lääkkeen käytön yhteydessä mahdollisesti esiintyvä heitehuimaus saattaa kuitenkin vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

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

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

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

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

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

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

Taulukko 1 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset	Yleisyysluokka
Infektiot	
Ylähengitystieinfektiot	Hyvin yleinen
Nasofaryngiitti	Yleinen
Virtsatietulehdus	Yleinen
Sinuiitti	Yleinen
Nuha	Yleinen
Immuunijärjestelmä	
Yliherkkyysreaktiot	Yleinen
Angioedeema[2]	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyperglykemia ja diabetes	Yleinen
Psyykkiset häiriöt	
Unettomuus	Melko harvinainen

Hermosto	
Huimaus	Yleinen
Päänsärky	Yleinen
Parestesiat	Harvinainen
Silmät	
Glaukooma[1]	Melko harvinainen
Sydän	
Iskeeminen sydänsairaus	Melko harvinainen
Eteisvärinä	Melko harvinainen
Takykardia	Melko harvinainen
Sydämentykytys	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yskä	Yleinen
Suun ja nielun alueen kipu, mukaan lukien kurkun ärsytys	Yleinen
Paradoksaalinen bronkospasmi	Melko harvinainen
Dysfonia[2]	Melko harvinainen
Nenäverenvuoto	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	
Ylävatsavaivat (dyspepsia)	Yleinen
Hammaskaries	Yleinen
Gastroenteriitti	Melko harvinainen
Suun kuivuminen	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	
Kutina/ihottuma	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Muskuloskeletaaliset kivut	Melko harvinainen
Lihasspasmit	Melko harvinainen
Lihaskivut	Melko harvinainen
Raajakipu	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	
Virtsarakon tukkeuma ja virtsaumpi	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Kuume[1]	Yleinen
Rintakipu	Yleinen
Perifeerinen turvotus	Melko harvinainen
Uupumus	Melko harvinainen

[1]Haittavaikutus, joka on havaittu vain Ultibro Breezhaler -valmisteen käytön yhteydessä mutta ei yksittäisten lääkeaineiden kanssa.
[2] Myyntiluvan myöntämisen jälkeisestä käyttökokemuksesta vastaanotetut raportit; yleisyydet laskettu kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella.

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Yskää raportoitiin yleisesti, mutta se oli yleensä lievää.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

Yliannostus voi aiheuttaa todennäköisesti beeta$_2$-agonistien tyyppivaikutusten korostumista, ts. takykardiaa, vapinaa, sydämentykytystä, päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, uneliaisuutta, kammioarytmioita, metabolista asidoosia, hypokalemiaa ja hyperglykemiaa, tai antikolinergisia vaikutuksia kuten silmänpaineen kohoamista (aiheuttaen kipua, näköhäiriöitä tai silmän punertuvuutta), ummetusta tai virtsaamisvaikeuksia. Elintoimintoja tukeva ja oireenmukainen hoito on aiheellista. Vaikeissa tapauksissa potilaat pitää ottaa sairaalahoitoon. Kardioselektiivisten beetasalpaajien käyttöä voidaan harkita beeta$_2$-adrenergisten vaikutusten hoitoon, mutta sen tulee aina tapahtua lääkärin valvonnassa ja äärimmäistä varovaisuutta noudattaen, sillä beetasalpaajien käyttö voi johtaa bronkospasmiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, adrenergisten ja antikolinergisten lääkeaineiden yhdistelmät, ATC-koodi: R03AL04

Vaikutusmekanismi

Ultibro Breezhaler
Kun indakaterolia ja glykopyrroniumia annetaan samanaikaisesti Ultibro Breezhaler -valmisteen muodossa, nämä lääkeaineet toimivat additiivisesti, sillä niillä on erilaiset vaikutustavat, jotka kohdistuvat eri reseptoreihin ja aikaansaavat sileiden lihasten relaksaation eri reittien kautta. Koska beeta$_2$-adrenoreseptoreiden ja M3-reseptoreiden esiintymistiheydet eroavat toisistaan hengitysteiden keskeisimmissä ja perifeerisissä osissa, beeta$_2$-agonistien pitäisi toimia tehokkaammin perifeeristen hengitysteiden lihasten rentouttajina ja antikolinergisten aineiden puolestaan keskeisempien osien rentouttajina. Bronkodilataation saavuttamiseksi ihmiskeuhkojen keskus- ja ääreisosissa voi siksi olla eduksi käyttää beeta$_2$-agonistin ja muskariiniantagonistin yhdistelmää.

Indakateroli
Indakateroli on kerran vuorokaudessa annosteltavaksi tarkoitettu pitkävaikutteinen beeta$_2$-agonisti. Beeta$_2$-agonistien (indakateroli mukaan lukien) farmakologiset vaikutukset johtuvat ainakin osittain solunsisäisen adenylaattisyklaasientsyymin aktivoitumisesta. Kyseinen entsyymi katalysoi adenosiinitrifosfaatin (ATP) muuntumista sykliseksi 3’, 5’-adenosiinimonofosfaatiksi (cAMP). cAMP-pitoisuuksien suureneminen johtaa keuhkoputkien sileän lihaksen relaksoitumiseen. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että indakaterolin beeta$_2$-reseptorien kautta välittyvä agonistinen vaikutus on monta kertaa voimakkaampi kuin sen beeta$_1$- ja beeta$_3$-reseptorien kautta välittyvä vaikutus.

Inhaloidulla indakaterolilla on keuhkoissa paikallinen bronkodilatoiva vaikutus. Indakateroli on ihmisen beeta$_2$-adrenoreseptorin osittainen agonisti, jonka teho ilmenee jo nanomolaarisilla pitoisuuksilla.

Vaikka beeta$_2$-adrenergiset reseptorit ovat vallitsevia adrenergisia reseptoreja keuhkoputkien sileässä lihaksessa ja beeta$_1$-adrenergiset reseptorit sydämessä, on ihmisen sydämessä silti myös beeta$_2$-adrenergisia reseptoreja, joiden osuus kaikista adrenergisista reseptoreista on 10 - 50 %. Niiden olemassaolon vuoksi on kuitenkin mahdollista, että myös erittäin selektiivisillä beeta$_2$-agonisteilla saattaa olla sydänvaikutuksia.

Glykopyrronium
Glykopyrronium on inhaloitava pitkävaikutteinen, kerran päivässä otettava muskariinireseptorin antagonisti (antikolinergi) keuhkoahtaumataudin bronkodilatoivaan ylläpitohoitoon. Parasympaattiset hermot ovat hengitysteiden tärkein keuhkoputkien supistusta säätelevä hermorata, ja kolinerginen

tonus on keuhkoahtaumataudissa esiintyvän hengitysvirtauksen ahtautumisen merkittävin palautuva tekijä. Glykopyrronium vaikuttaa estämällä asetyylikoliinin keuhkoputkia supistavaa vaikutusta hengitysteiden sileissä lihassoluissa ja sitä kautta laajentamalla hengitysteitä.

Glykopyrroniumbromidi on muskariinireseptorin antagonisti, jolla on suuri affiniteetti. Radioaktiivisesti leimattujen ligandien sitoutumistutkimuksissa on osoitettu, että glykopyrroniumbromidin selektiivisyys ihmisen M3-reseptoreihin on yli 4-kertainen ihmisen M2-reseptoreihin verrattuna.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Keskimääräinen, 24 tunnin kuluessa toistuvin FEV_1-mittauksin osoitettu bronkodilatoiva vaikutus 26 hoitoviikon jälkeen oli 320 ml. Ultibro Breezhaler -valmisteella saavutettu teho oli merkittävästi suurempi kuin indakaterolilla, glykopyrroniumilla tai tiotropiumilla yksinään saavutetut tehot (ero jokaista komponenttia kohden: 110 ml).

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

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

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

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

QT-aika
Perusteellisessa QT-aikaa (TQT) selvittäneessä tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ja suurilla inhaloiduilla indakateroliannoksilla (enimmillään kaksi kertaa suositelluin hoitoannoksin) ei nähty viitteitä kliinisesti merkittävästä vaikutuksesta QT-aikaan. Glykopyrroniumilla suoritetussa TQT-tutkimuksessa ei myöskään nähty QT-ajan pidentymistä kahdeksan kertaa suositeltua terapeuttista inhalaatioannosta suuremman annoksen jälkeen.

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

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Neljään näistä tutkimuksista otettiin potilaita, joilla oli kliinisesti todettu keskivaikea - tai vaikea keuhkoahtaumatauti. 64 viikkoa kestäneeseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli vaikea tai hyvin vaikea keuhkoahtaumatauti ja anamneesissa ≥ 1 keskivaikea tai vaikea keuhkoahtaumataudin pahenemisvaihe edeltävän vuoden aikana. 52 viikkoa kestäneeseen aktiivikontrolloituun tutkimukseen otetuilla potilailla oli keskivaikea, vaikea tai hyvin vaikea keuhkoahtaumatauti ja anamneesissa ≥ 1 keskivaikea tai vaikea keuhkoahtaumataudin pahenemisvaihe edeltävän vuoden aikana.

Vaikutukset keuhkojen toimintaan
Ultibro Breezhaler -hoidolla on osoitettu kliinisesti merkitsevää keuhkotoimintojen paranemista (mitattuna uloshengityksen sekuntikapasiteettina, FEV_1) useissa eri kliinisissä tutkimuksissa. Vaiheen III tutkimuksissa bronkodilatoivaa vaikutusta havaittiin 5 minuutin kuluessa ensimmäisestä annoksesta, ja tämä vaikutus säilyi 24 tunnin antovälin ajan heti ensimmäisestä annoksesta alkaen. Lääkkeen aikaansaama keuhkoputkia laajentava vaikutus ei heikentynyt ajan kuluessa.

Saavutetun tehon voimakkuus oli riippuvainen, hengitysteiden obstruktion palautuvuudesta lähtötasossa (testattiin lyhytvaikutteisen muskariiniantagonisti- ja lyhytvaikutteisen beeta$_2$-agonisti-bronkodilataattoreiden avulla): Potilailla, joiden hengitysteiden obstruktion palautuvuus oli alhainen lähtötasossa, (< 5 %), saavutettiin yleisesti ottaen heikompi bronkodilatoiva vaste kuin potilailla, joiden hengitysteiden obstruktion palautuvuus oli suurempaa (≥ 5 %). 26. viikon kohdalla (tutkimuksen ensisijainen päätepiste) Ultibro Breezhaler lisäsi lumelääkkeeseen nähden ($p < 0,001$) annoksen jälkeistä alhaisinta FEV_1-arvoa 80 ml niillä potilailla (Ultibro Breezhaler n = 82, lumelääke n = 42), joiden hengitysteiden obstruktion palautuvuus lähtötasossa oli alhainen (< 5 %) ($p = 0,053$), vastaavan arvon ollessa 220 ml niillä potilailla (Ultibro Breezhaler n = 392, lumelääke n = 190), joiden lähtötason hengitysteiden obstruktion palautuvuus oli suurempaa (≥ 5 %) ($p < 0,001$).

Alhaisin ja korkein FEV_1-arvo:
26 viikkoa kestäneen tutkimuksen ensisijaisena päätepisteenä Ultibro Breezhaler suurensi annoksen jälkeistä alhaisinta FEV_1-arvoa 200 ml verrattuna lumelääkkeeseen ($p < 0,001$). Lisäksi lääke osoitti tilastollisesti merkitsevää FEV_1-arvon suurenemista verrattuna molempiin monoterapiahaaroihin (indakateroli ja glykopyrronium) sekä tiotropiumia saaneisiin potilaisiin (ks. alla oleva taulukko).

Annoksen jälkeiset alhaisimmat FEV_1-arvot (pienimmän neliösumman keskiarvo) päivänä 1 ja viikkona 26 (ensisijainen päätepiste)

Hoitojen erot	Päivä 1	Viikko 26
Ultibro Breezhaler – lumelääke	190 ml ($p < 0,001$)	200 ml ($p < 0,001$)
Ultibro Breezhaler – indakateroli	80 ml ($p < 0,001$)	70 ml ($p < 0,001$)
Ultibro Breezhaler – glykopyrronium	80 ml ($p < 0,001$)	90 ml ($p < 0,001$)
Ultibro Breezhaler – tiotropium	80 ml ($p < 0,001$)	80 ml ($p < 0,001$)

Keskimääräinen FEV_1-arvo ennen lääkeannoksen ottoa (keskiarvot mitattu -45 minuuttia sekä -15 minuuttia ennen tutkimuslääkkeen aamuannosta) oli Ultibro Breezhaler -valmisteella tilastollisesti merkitsevästi suurempi verrattuna flutikasoni/salmeteroli-yhdistelmään viikolla 26 (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo 100 ml, $p < 0,001$), lumelääkkeeseen viikolla 52 (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo 189 ml, $p < 0,001$), sekä glykopyrroniumiin (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo 70 - 80 ml, $p < 0,001$) ja tiotropiumiin (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo 60 - 80 ml, $p < 0,001$) kaikilla käynneillä viikkoon 64 saakka. 52 viikkoa kestäneessä aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa keskimääräinen FEV_1-arvo ennen lääkeannoksen ottoa oli Ultibro Breezhaler -hoitoa saaneilla tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin flutikasoni/salmeteroli-yhdistelmää saaneilla kaikilla käynneillä viikkoon 52 asti (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo 62 - 86 ml, $p < 0,001$). Viikolla 26 Ultibro Breezhaler -valmisteella todettiin tilastollisesti merkitsevästi suurempi huippu-FEV_1-arvo verrattuna lumelääkkeeseen annoksen jälkeisten 4 tunnin aikana (hoitojen eron pienimmän neliösumman keskiarvo 330 ml) ($p < 0,001$).

FEV_1 -arvon AUC:
Viikolla 26 Ultibro Breezhaler suurensi annoksen jälkeisen FEV_1:n AUC_{0-12}-arvoa (ensisijainen päätepiste) 140 ml:lla verrattuna flutikasoni/salmeteroli-yhdistelmään ($p < 0,001$).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Ultibro Breezhaler -valmisteen käytöstä keuhkoahtaumataudin (COPD) hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ultibro Breezhaler
Ultibro Breezhaler -inhalaation jälkeen mediaaniaika indakaterolihuippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa on noin 15 minuuttia ja glykopyrroniumhuippupitoisuuden saavuttamiseen noin 5 minuuttia.

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

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

Vakaassa tilassa Ultibro Breezhaler -inhalaatiolla saavutettu altistus glykopyrroniumille oli vastaava kuin systeeminen altistus pelkkää glykopyrroniumia sisältävän valmisteen inhaloinnin jälkeen.

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

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

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio

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

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

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

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

Useat CYP-isoentsyymit osallistuvat glykopyrroniumin oksidatiiviseen biotransformaatioon. Glykopyrroniumin metabolian inhibitio tai induktio eivät todennäköisesti aiheuta merkityksellistä muutosta vaikuttavan aineen systeemisessä altistuksessa.

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

Eliminaatio

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

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

Seerumin indakaterolipitoisuudet 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 - 15 vrk.

Glykopyrronium
Kun [^{3}H]-merkittyä glykopyrroniumbromidia annettiin laskimoon, keskimääräinen virtsaan erittynyt radioaktiivisuus 48 tunnin aikana oli 85 % annoksesta. Lisäksi sappinesteessä oli 5 % annoksesta.

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

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

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Glykopyrronium
Keuhkoahtaumatautipotilaiden elimistössä sekä systeeminen altistus että glykopyrroniumin kokonaiseritys virtsaan farmakokineettisesti vakaassa tilassa suurenivat suunnilleen samassa suhteessa annokseen (inhalaattorin suukappaleesta vapautuvilla) annoksilla 44 - 176 mikrogrammaa.

Erityisryhmät

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

Tupakoinnilla/tupakoimattomuudella ja lähtötason FEV_1-arvolla ei ollut selkeästi huomattavaa vaikutusta Ultibro Breezhaler -inhalaatiolla saavutettavaan indakateroli- ja glykopyrroniumaltistukseen.

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

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

Sukupuolella, tupakoinnilla ja lähtötilanteen FEV_1-arvolla ei ollut ilmeistä vaikutusta systeemiseen altistukseen.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta
Ultibro Breezhaler:
Ultibro Breezhaler -valmisteen sisältämien vaikuttavien aineiden kliinisten farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella tätä lääkettä voi käyttää suositelluin annoksin lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Tietoja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole.

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

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

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta
Ultibro Breezhaler:
Ultibro Breezhaler -valmisteen sisältämien vaikuttavien aineiden kliinisten farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella tätä lääkettä voi käyttää suositelluin annoksin lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai

dialyysihoitoa vaativaa loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville potilaille Ultibro Breezhaler -valmistetta tulee määrätä vain, jos odotettavissa olevat hyödyt ylittävät hoidosta mahdollisesti aiheutuvat riskit.

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

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

Etninen tausta

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

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ultibro Breezhaler

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

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

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

Indakateroli

Indakaterolin beeta$_2$-agonistisesta vaikutuksesta johtuvia kardiovaskulaarisia vaikutuksia olivat koirilla havaitut takykardia, rytmihäiriöt ja sydänlihasvauriot. Jyrsijöillä todettiin lievää nenäontelon ja kurkunpään ärsytystä. Kaikki nämä löydökset havaittiin altistuksilla, jotka olivat huomattavasti ihmisen odotettavissa olevaa altistusta suuremmat.

Vaikka indakateroli ei vaikuttanut rottien tavallisiin lisääntymistoimintoihin rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa, pieneni tiineeksi tulleiden F_1 -jälkeläisten osuus tehdyssä peri- ja postnataalisessa rottatutkimuksessa, jossa altistus oli 14-kertainen verrattuna indakaterolilla hoidettuihin ihmisiin. Indakateroli ja sen metaboliitit siirtyivät nopeasti imettävien rottien maitoon. Indakateroli ei ollut alkiotoksinen eikä teratogeeninen rotalla eikä kaniinilla.

Genotoksisuustutkimuksissa ei havaittu mutageenisuutta eikä klastogeenisuutta. Karsinogeenisuutta arvioitiin kaksivuotisessa tutkimuksessa rotalla ja 6 kk pituisessa tutkimuksessa siirtogeenisellä hiirellä. Rotalla havaittiin munasarjojen hyvänlaatuisten leiomyoomien ja munasarjojen sileän lihaksen paikallisen hyperplasian yleistymistä. Tämä vastasi muilla beeta$_2$-agonisteilla tehtyjä samankaltaisia havaintoja. Hiirellä ei todettu viitteitä karsinogeenisuudesta. Systeemiset altistukset (AUC), jotka eivät aiheuttaneet mitään haittavaikutuksia (NOAEL-altistus), olivat rotalla vähintään 7 kertaa ja hiirellä vähintään 49 kertaa suuremmat kuin kerran vuorokaudessa indakaterolia enimmäissuositusannoksin käyttävän ihmisen altistus.

Glykopyrronium

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Hypromelloosi
Kalsiumkloridi
Tartratsiini (E102)

Painomuste, musta (kansiosa)

Sellakka (E904)
Propyleeniglykoli
Ammoniumhydroksidi
Kaliumhydroksidi
Musta rautaoksidi (E172)

Painomuste, sininen (runko-osa)

Sellakka (E904)
Indigokarmiini (E132)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

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

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 ºC.

Säilytä kapselit aina alkuperäisessä repäisypakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Kapseli poistetaan pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

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

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

Monipakkaus, jossa 96 (neljä 24 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia ja neljä inhalaattoria.
Monipakkaus, jossa 150 (viisitoista 10 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia ja 15 inhalaattoria.
Monipakkaus, jossa 150 (kaksikymmentäviisi 6 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia ja 25 inhalaattoria.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

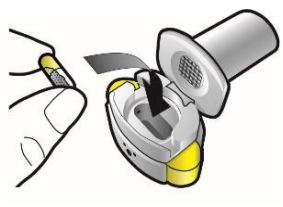
6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

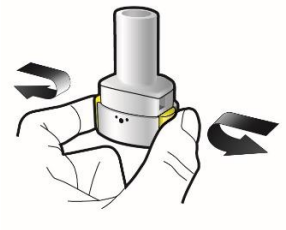
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käsittely- ja käyttöohjeet

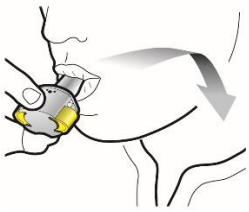
Lue **Käyttöohjeet** kokonaan ennen kuin käytät Ultibro Breezhaler -valmistetta.



Aseta kapseli



Lävistä ja vapauta

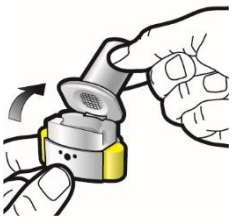


Inhaloi syvään

Tarkista että kapseli on tyhjä

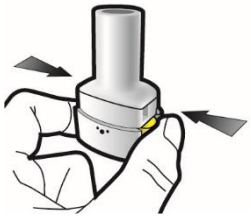
1

Vaihe 1a:
Vedä suojus pois



Vaihe 1b:
Avaa inhalaattori

2

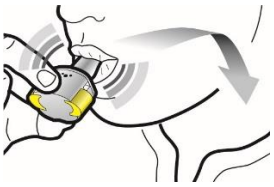


Vaihe 2a:
Lävistä kapseli yhden kerran
Pidä inhalaattoria pystyasennossa.
Lävistä kapseli painamalla sivupainikkeita yhtä aikaa tukevasti toisiaan kohti.
Kuulet naksahduksen, kun neula lävistää kapselin.
Lävistä kapseli vain yhden kerran.

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
Irrota yksi yksikkö repäisypakkauksesta.
Vedä folio auki ja ota kapseli esiin.
Älä paina kapselia folion läpi.
Älä niele kapselia.

Vaihe 1d:
Aseta kapseli inhalaattoriin
Älä koskaan aseta kapselia suoraan suukappaleeseen.

Vaihe 1e:
Sulje inhalaattori

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.

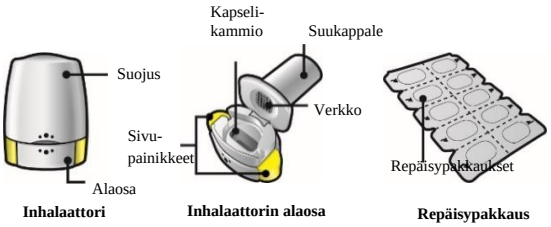
Poista tyhjä kapseli
Laita tyhjä kapseli sekajätteeseen.
Sulje inhalaattori ja aseta suojus takaisin paikoilleen.

Tärkeää tietoa

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

Ultibro Breezhaler -pakkaus sisältää:

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



Usein kysytyt kysymykset

Miksi inhalaattorista ei kuulunut ääntä kun inhaloin?
Kapseli on saattanut juuttua inhalaattorin kammioon. Jos näin tapahtuu, irrota kapseli varovasti koputtamalla inhalaattorin pohjaan. Inhaloi lääke uudelleen toistamalla vaiheet 3a–3c.

Mitä teen jos kapselissa on jauhetta jäljellä?
Et ole saanut tarpeeksi lääkettä. Sulje inhalaattori ja toista vaiheet 3a–3c.

Yskin inhalaation jälkeen – haittaako se?
Niin voi tapahtua. Kunhan kapseli on tyhjä, olet saanut tarpeeksi lääkettä.

Tunsin kielelläni pieniä kapselinpaloja – haittaako se?
Niin voi tapahtua. Siitä ei ole haittaa. Kapselin hajoaminen pieniin palasiin on todennäköisempää, jos se lävistetään useammin kuin kerran.

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

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/862/001-008

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksa

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ultibro Breezhaler 85 mikrogrammaa/43 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, kovat kapselit
indakaterol./glykopyrronium.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 110 mikrogrammaa indakaterolia ja 50 mikrogrammaa glykopyrroniumia. Yhden inhalaation sisältämä indakaterolin määrä on 85 mikrogrammaa (joka vastaa 110 mikrogrammaa indakaterolimaleaattia) ja glykopyrroniumin määrä on 43 mikrogrammaa (joka vastaa 54 mikrogrammaa glykopyrroniumbromidia).

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, kova kapseli

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käytetään vain pakkauksessa olevan inhalaattorin kanssa.
Älä niele kapseleita.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Inhalaatioon
90 päivän hoitoa varten [90 x 1 kapselia + 1 inhalaattori].

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 ºC.
Säilytä kapselit alkuperäisessä repäisypakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/862/001	6 kapselia + 1 inhalaattori
EU/1/13/862/007	10 kapselia + 1 inhalaattori
EU/1/13/862/002	12 kapselia + 1 inhalaattori
EU/1/13/862/003	30 kapselia + 1 inhalaattori
EU/1/13/862/004	90 kapselia + 1 inhalaattori

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ultibro Breezhaler

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (JOSSA MYÖS BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ultibro Breezhaler 85 mikrogrammaa/43 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, kovat kapselit
indakaterol./glykopyrronium.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 110 mikrogrammaa indakaterolia ja 50 mikrogrammaa glykopyrroniumia. Yhden inhalaation sisältämä indakaterolin määrä on 85 mikrogrammaa (joka vastaa 110 mikrogrammaa indakaterolimaleaattia) ja glykopyrroniumin määrä on 43 mikrogrammaa (joka vastaa 54 mikrogrammaa glykopyrroniumbromidia).

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, kova kapseli

Monipakkaus, jossa 96 (neljä 24 x 1 kapselin pakkausta) kapselia + 4 inhalaattoria.
Monipakkaus, jossa 150 (viisitoista 10 x 1 kapselin pakkausta) kapselia + 15 inhalaattoria.
Monipakkaus, jossa 150 (kaksikymmentäviisi 6 x 1 kapselin pakkausta) kapselia + 25 inhalaattoria.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käytetään vain pakkauksessa olevan inhalaattorin kanssa.
Älä niele kapseleita.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Inhalaatioon

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 ºC.
Säilytä kapselit alkuperäisessä repäisypakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/862/005	Monipakkaus, jossa 4 pakkausta (24 kapselia + 1 inhalaattori)
EU/1/13/862/008	Monipakkaus, jossa 15 pakkausta (10 kapselia + 1 inhalaattori)
EU/1/13/862/006	Monipakkaus, jossa 25 pakkausta (6 kapselia + 1 inhalaattori)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ultibro Breezhaler

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ultibro Breezhaler 85 mikrogrammaa/43 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, kovat kapselit
indakaterol./glykopyrronium.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 110 mikrogrammaa indakaterolia ja 50 mikrogrammaa glykopyrroniumia. Yhden inhalaation sisältämä indakaterolin määrä on 85 mikrogrammaa (joka vastaa 110 mikrogrammaa indakaterolimaleaattia) ja glykopyrroniumin määrä on 43 mikrogrammaa (joka vastaa 54 mikrogrammaa glykopyrroniumbromidia).

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, kova kapseli

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käytetään vain pakkauksessa olevan inhalaattorin kanssa.
Älä niele kapseleita.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Inhalaatioon

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 ºC.
Säilytä kapselit alkuperäisessä repäisypakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/862/005	Monipakkaus, jossa 4 pakkausta (24 kapselia + 1 inhalaattori)
EU/1/13/862/008	Monipakkaus, jossa 15 pakkausta (10 kapselia +1 inhalaattori)
EU/1/13/862/006	Monipakkaus, jossa 25 pakkausta (6 kapselia + 1 inhalaattori)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ultibro Breezhaler

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUKSEN JA MONIPAKKAUKSENVÄLIPAKKAUKSEN SISÄKANNET

1. MUUTA

1 Aseta kapseli
2 Lävistä ja vapauta
3 Inhaloi syvään
4 Tarkista että kapseli on tyhjä

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ultibro Breezhaler 85 mikrog/43 mikrog inhalaatiojauhe
indakaterol./glykopyrronium.

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Vain inhalaatioon

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ultibro Breezhaler 85 mikrogrammaa/43 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, kapseli, kova
indakateroli/glykopyrronium (indakaterol./glykopyrronium.)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

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

1. Mitä Ultibro Breezhaler on ja mihin sitä käytetään

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

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

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

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

Älä käytä Ultibro Breezhaler -valmistetta
- jos olet allerginen indakaterolille tai glykopyrroniumille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Ultibro Breezhaler -valmistetta, jos jokin seuraavista koskee sinua:
- sinulla on astma, sillä tätä lääkettä ei pidä käyttää astman hoitoon.
- sinulla on sydänvaivoja.
- sinulla on epilepsiakohtauksia tai kouristuskohtauksia.
- sinulla on kilpirauhasvaivoja (tyreotoksikoosi eli kilpirauhasen liikatoiminta).
- sinulla on diabetes.

- käytät jotakin sellaista lääkettä keuhkosairautesi hoitoon, joka sisältää samankaltaisia (samaan lääkeryhmään kuuluvia) vaikuttavia aineita kuin Ultibro Breezhaler (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Ultibro Breezhaler”).
- sinulla on munuaisvaivoja.
- sinulla on vaikeita maksavaivoja.
- sinulla on silmäsairaus, jota kutsutaan ahdaskulmaglaukoomaksi.
- sinulla on virtsaamisvaikeuksia.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma siitä, koskeeko jokin näistä sinua), **keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä.**

Ultibro Breezhaler -hoidon aikana

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

Ultibro Breezhaleria käytetään keuhkoahtaumataudin jatkuvaan hoitoon. Älä käytä tätä lääkettä äkillisen hengenahdistuskohtauksen tai äkillisen hengityksen vinkumisen hoitoon.

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Ultibro Breezhaler

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

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

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

Raskaus ja imetys

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

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

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

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

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

3. Miten Ultibro Breezhaler -valmistetta käytetään

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

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

Iäkkäät (75-vuotiaat tai sitä vanhemmat)
Jos olet 75-vuotias tai sitä vanhempi, voit käyttää tätä lääkettä samalla annoksella kuin muut aikuiset.

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

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

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

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

Ultibro Breezhaler -hoidon kesto
- Jatka Ultibro Breezhaler -valmisteen käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää.
- Keuhkoahtaumatauti on pitkäaikaissairaus, ja Ultibro Breezhaleria tulee käyttää **päivittäin** eikä vain hengitysvaikeuksien tai muiden keuhkoahtaumataudin oireiden ilmetessä.

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Jotkut haittavaikutukset voiva olla vakavia:

Yleiset (näitä esiintyy enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)
- hengitys- tai nielemisvaikeudet, kielen, huulten tai kasvojen turvotus, nokkosihottuma, ihottuma. Nämä oireet voivat viitata allergiseen reaktioon.
- väsymys, voimakas jano, tavanomaista suurempi ruokahalu ilman painon nousua ja epätavallisen runsas virtsaneritys. Nämä voivat olla merkkejä kohonneesta verensokeriarvosta (hyperglykemia).

Melko harvinaiset (näitä esiintyy enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta)
- puristava rintakipu, johon liittyy lisääntynyttä hikoilua. Tämä voi viitata vakavaan sydänongelmaan (iskeemiseen sydänsairauteen).
- pääasiassa kielen, huulten, kasvojen ja kurkun turvotusta (angioedeeman mahdollisia oireita).
- hengitysvaikeudet johon liittyy hengityksen vinkumista tai yskimistä.
- silmäkipu tai epämukavuudentunne silmässä, näön hetkellinen sumeneminen, värikehien tai värillisten kuvioiden näkeminen samaan aikaan, kun silmät ovat punaiset. Nämä oireet voivat viitata silmänpainetautiin (glaukoomaan).
- epäsäännöllinen syke.

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

Muita haittavaikutuksia voivat olla:

Hyvin yleiset (näitä esiintyy useammalla kuin 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)
- tukkoinen nenä, aivastelu, yskä, päänsärky kuumeen kanssa tai ilman kuumetta. Nämä voivat olla ylähengitystieinfektion oireita.

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

- virtsaamisvaikeudet ja kipu virtsatessa. Nämä voivat olla virtsarakon tukoksen tai virtsaummen merkkejä.
- kuume.
- rintakipu.

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

Harvinaiset (näitä esiintyy enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta)
- kihelmöinti tai puutuminen.

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

5. Ultibro Breezhaler -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä alle 25 ºC.

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

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

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ultibro Breezhaler sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat indakateroli (maleaattina) ja glykopyrroniumbromidi. Jokainen kapseli sisältää 143 mikrogrammaa indakaterolimaleaattia joka vastaa 110 mikrogrammaa indakaterolia ja 63 mikrogrammaa glykopyrroniumbromidia joka vastaa 50 mikrogrammaa glykopyrroniumbromidia. Jokainen inhalaattorista saatava annos (annos, joka vapautuu inhalaattorin suukappaleesta) vastaa 85 mikrogrammaa indakaterolia (joka vastaa 110 mikrogrammaa indakaterolimaleaattia) ja 43 mikrogrammaa glykopyrroniumia (joka vastaa 54 mikrogrammaa glykopyrroniumbromidia).
- Muut inhalaatiojauheen sisältämät aineet ovat laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti (ks. kohta 2, otsikon ”Ultibro Breezhaler sisältää laktoosia” alla).
- Kapselikuoren sisältämät aineet ovat hypromelloosi, kalsiumkloridi, tartrasiini (E102) sekä musta (kansiosa) että sininen (runko-osa) painomuste.
    - Mustan painomusteen (kansiosa) sisältämät aineet ovat sellakka (E904), propyleeniglykoli, ammoniumhydroksidi, kaliumhydroksidi ja musta rautaoksidi (E172).
    - Sinisen painomusteen (runko-osa) sisältämät aineet ovat sellakka (E904), indigokarmiini (E132) ja titaanidioksidi (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

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

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

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

Monipakkaus, jossa 96 (neljä 24 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia ja neljä inhalaattoria.
Monipakkaus, jossa 150 (viisitoista 10 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia ja 15 inhalaattoria.
Monipakkaus, jossa 150 (kaksikymmentäviisi 6 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia ja 25 inhalaattoria.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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

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

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

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

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

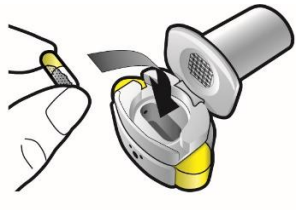
Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

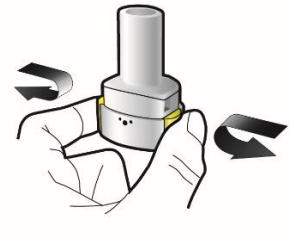
Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

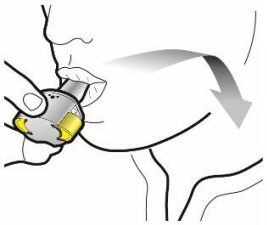
Lue **Käyttöohjeet** kokonaan ennen kuin käytät Ultibro Breezhaler -valmistetta.



Aseta kapseli



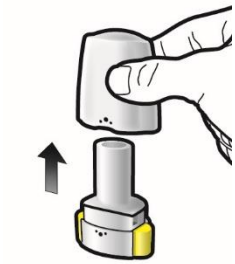
Lävistä ja vapauta



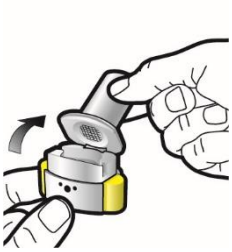
Inhaloi syvään

Tarkista että kapseli on tyhjä

1

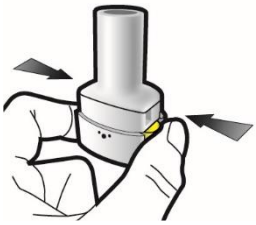


Vaihe 1a:
Vedä suojus pois

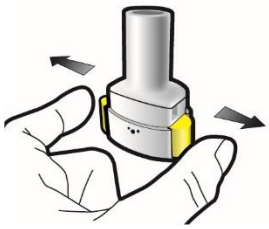


Vaihe 1b:
Avaa inhaloittori

2



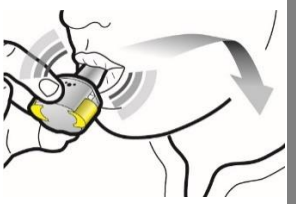
Vaihe 2a:
Lävistä kapseli yhden kerran
Pidä inhalaattoria pystyasennossa.
Lävistä kapseli painamalla sivupainikkeita yhtä aikaa tukevasti toisiaan kohti.
Kuulet naksahduksen, kun neula lävistää kapselin.
Lävistä kapseli vain yhden kerran.



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.

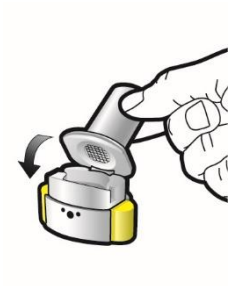
Jos kapselissa on vielä jauhetta:
- Sulje inhalaattori.
- Toista vaiheet 3a–3c.

Jauhetta jäljellä

Tyhjä

Vaihe 1c:
Ota kapseli esiin
Irrota yksi yksikkö repäisypakkauksesta.
Vedä folio auki ja ota kapseli esiin.
Älä paina kapselia folion läpi.
Älä niele kapselia.

Vaihe 1d:
Aseta kapseli inhalaattoriin
Älä koskaan aseta kapselia suoraan suukappaleeseen.



Vaihe 1e:
Sulje inhalaattori

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.

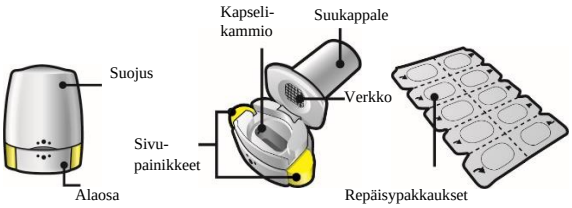
Poista tyhjä kapseli
Laita tyhjä kapseli sekajätteeseen.
Sulje inhalaattori ja aseta suojus takaisin paikoilleen.

Tärkeää tietoa

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

Ultibro Breezhaler -pakkaus sisältää:

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



Inhalaattori **Inhalaattorin alaosa** **Repäisypakkaus**

Usein kysytyt kysymykset

Miksi inhalaattorista ei kuulunut ääntä kun inhaloin?
Kapseli on saattanut juuttua inhalaattorin kammioon. Jos näin tapahtuu, irrota kapseli varovasti koputtamalla inhalaattorin pohjaan. Inhaloi lääke uudelleen toistamalla vaiheet 3a–3c.

Mitä teen jos kapselissa on jauhetta jäljellä?
Et ole saanut tarpeeksi lääkettä. Sulje inhalaattori ja toista vaiheet 3a–3c.

Yskin inhalaation jälkeen – haittaako se?
Niin voi tapahtua. Kunhan kapseli on tyhjä, olet saanut tarpeeksi lääkettä.

Tunsin 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.