

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Onbrez Breezhaler 150 míkrogrömm, innöndunarduft, hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur indacaterol maleat sem samsvarar 150 míkrogrömmum af indacateroli.

Lyfið sem losnar úr munnstykki innöndunartækisins er indacaterol maleat, skammtur sem samsvarar 120 míkrogrömmum af indacateroli.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 24,8 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innöndunarduft, hart hylki.

Gegnsæ (glær) hylki sem innihalda hvítt duft með áprentuðu „IDL 150“ í svörtu ofan við svart strik og merki fyrirtækisins (L) áprentuðu í svörtu neðan við svarta strikið.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Onbrez Breezhaler er ætlað til berkjuvíkkandi viðhaldsmeðferðar vegna skerts loftflæðis hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna lungnateppu (COPD).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er innöndun innihalds eins 150 míkrogramma hylkis einu sinni á sólarhring, með því að nota Onbrez Breezhaler innöndunartækið. Skammtinn skal einungis auka samkvæmt læknisráði.

Sýnt hefur verið fram á að innöndun innihalds eins 300 míkrogramma hylkis einu sinni á sólarhring, með því að nota Onbrez Breezhaler innöndunartækið, gefi aukinn klínískan ávinning með tilliti til mæði, sérstaklega hjá sjúklingum með verulega langvinna lungnateppu. Hámarksskammtur er 300 míkrogrömm einu sinni á sólarhring.

Onbrez Breezhaler á að nota á sama tíma dags á hverjum degi.

Ef skammtur gleymist á að nota næsta skammt á venjulegum tíma næsta dag.

Sérstakir sjúklíngahópar

Aldraðir

Hámarksplasmabéttni og heildarútsetning fyrir lyfinu aukast með aldri, en ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá öldruðum.

Skert lifrarástærseml

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarástærseml. Engin gögn eru fyrirbyggjandi um notkun Onbrez Breezhaler hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarástærseml.

Skert nýrnarástærseml

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnarástærseml.

Börn

Notkun Onbrez Breezhaler á ekki við hjá börnum (yngri en 18 ára).

Lyfjagjöf

Einungis til innöndunar. Onbrez Breezhaler hylkin má ekki gleypa.

Hylkin má aðeins taka úr þynnunni rétt fyrir notkun.

Hylkin má aðeins nota með Onbrez Breezhaler innöndunartækinu (sjá kafla 6.6). Nota skal Onbrez Breezhaler innöndunartækið sem fylgir með hverri nýrri ávísun.

Leiðbeina skal sjúklingum um rétta notkun lyfsins. Spyrja skal sjúklinga sem ekki finna fyrir bættari öndun hvort þeir séu að gleypa lyfið í stað þess að anda því að sér.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Astmi

Onbrez Breezhaler er langvirkur beta₂-adrenvirkur örvi sem er eingöngu ætlaður við langvinnri lungnateppu og á ekki að nota við astma þar sem upplýsingar um langtímaáhrif við astma liggja ekki fyrir.

Notkun langvirkra beta₂-adrenvirkra örva við astma getur aukið hættuna á alvarlegum astmatengdum aukaverkunum, þar með talið dauðsföllum sem tengjast astma.

Ofnæmi

Greint hefur verið frá bráðum ofnæmisviðbrögðum eftir notkun Onbrez Breezhaler. Ef einkenni sem benda til ofnæmisviðbragða (einkum öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, þroti í tungu, vörum og andliti, ofsakláði, húðútbrot) koma fram, skal hætta strax meðferð með Onbrez Breezhaler og hefja aðra meðferð.

Berkjukrampi vegna öfugra áhrifa (paradoxical)

Eins og við á um aðra innöndunarmedferð getur notkun Onbrez Breezhaler haft öfug áhrif á berkjukrampa sem getur verið lífshættulegt. Ef slíkt kemur fram skal hætta notkun Onbrez Breezhaler samstundis og veita aðra meðferð í staðinn.

Sjúkdómsversnun

Onbrez Breezhaler er ekki ætlað til meðferðar við bráðum berkjukrampaköstum, þ.e. sem bráðameðferð. Ef langvinn lungnateppa versnar meðan á meðferð með Onbrez Breezhaler stendur skal endurmeta ástand sjúklingsins og meðferðina við langvinnri lungnateppu. Ekki skal auka sólarhringsskammt Onbrez Breezhaler umfram hámarksskammtinn sem er 300 míkrogrömm.

Almenn (systemic) áhrif

Þrátt fyrir að alla jafna sjáist engin klínískt mikilvæg áhrif á hjarta og æðar eftir notkun Onbrez Breezhaler í ráðlögðum skömmtum skal, eins og við á um aðra beta₂-adrenvirka örva, nota indacaterol með varúð hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma (kransæðasjúkdóma, brátt hjartadrep, hjartsláttaróreglu eða háan blóðþrýsting), hjá sjúklingum með krampasjúkdóma eða ofstarfsemi í skjaldkirtli og hjá sjúklingum sem sýna óvenjulega mikla svörun við beta₂-adrenvirkum örvum.

Áhrif á hjarta og æðar

Eins og við á um aðra beta₂-adrenvirkra örva getur indacaterol haft klínískt mikilvæg áhrif á hjarta og æðar hjá sumum sjúklingum, en þau koma fram sem aukinn hjartsláttarhraði, hækkaður blóðþrýstingur og/eða önnur einkenni. Ef slík áhrif koma fram getur þurft að hætta meðferð. Auk þess hefur verið greint frá því að beta-adrenvirkir örvar hafi valdið breytingum á hjartalínuriti svo sem flatari T bylgju, lengingu á QT bili og ST-lækkun, en klínískt mikilvægi þess er óþekkt. Þess vegna á að gæta varúðar við notkun langvirkra beta₂-adrenvirkra örva, eins og Onbrez Breezhaler, hjá sjúklingum með þekkta lengingu á QT bili eða ef grunur er um slíkt eða ef þeir eru á meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á QT bilið.

Klínískt mikilvæg áhrif á lengingu QT_c-bilsins hafa ekki komið fram í klínískum rannsóknum á Onbrez Breezhaler við ráðlagða meðferðarskammta (sjá kafla 5.1).

Kalíumlækkun í blóði

Beta₂-adrenvirkir örvar geta valdið verulegri kalíumlækkun í blóði hjá sumum sjúklingum, en það getur hugsanlega valdið aukaverkunum á hjarta og æðar. Kalíumlækkunin í sermi er yfirleitt tímabundin og ekki þörf á kalíumuppbót. Hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu á háu stigi geta súrefnisskortur í vefjum og samhliða lyfjagjöf aukið kalíumlækkun í blóði (sjá kafla 4.5), en það getur aukið líkur á hjartsláttaróreglu.

Blóðsykurshækkun

Innöndun stórra skammta af beta₂-adrenvirkum örvum getur valdið blóðsykurshækkun. Þegar meðferð með Onbrez Breezhaler er hafin skal hafa nánara eftirlit með blóðsykri hjá sykursýkisjúklingum.

Í klínískum rannsóknum voru klínískt greinilegar breytingar á blóðsykri almennt 1-2% algengari hjá þeim sem fengu ráðlagða skammta af Onbrez Breezhaler en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Onbrez Breezhaler hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem hafa sykursýki án fullnægjandi meðhöndlunar.

Hjálparefni

Hylkin innihalda laktósa (mjólkursykur). Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Adrenvirk lyf

Samhliða gjöf annarra adrenvirkra lyfja (einna sér eða í samsettri meðferð) getur aukið aukaverkanir Onbrez Breezhaler.

Onbrez Breezhaler má ekki nota samhliða öðrum langverkandi beta₂-adrenvirkum örvum eða lyfjum sem innihalda langvirka beta₂-adrenvirka örva.

Meðferð við blóðkalíumlækkun

Samhliða meðferð við blóðkalíumlækkun með methylxanthin afleiðum, sterum eða þvagræsilyfjum sem ekki eru kalíumsparandi getur aukið hugsanleg kalíumlækkandi áhrif beta₂-adrenvirkra örva og verður því að gæta varúðar við slíka meðferð (sjá kafla 4.4).

Beta-adrenvirkir blokkar

Beta-adrenvirkir blokkar og beta₂-adrenvirkir örvar geta dregið úr eða hamlað áhrifum hvors annars við samhliða notkun. Því skal ekki gefa indacaterol samhliða beta-adrenvirkum blokkum (þ.m.t. augndropum) nema mikilvægar ástæður liggja að baki notkun þeirra. Sé þeirra þörf, skal velja hjartasértæka beta-adrenvirka blokka, en þeir skulu þá gefnir með varúð.

Milliverkanir vegna áhrifa á efnaskipti og flutningsprótein

Hömlun á CYP3A4 og P-glykópróteini (P-gp) sem eru mikilvæg fyrir úthreinsun indacaterols, eykur almenna útsetningu fyrir indacateroli allt að tvöfalt. Aukið umfang útsetningar vegna milliverkana gefur ekki tilefni til að draga öryggi lyfsins í efa í ljósi reynslu af öryggi meðferðar með Onbrez Breezhaler í klínískum rannsóknum sem stóðu í allt að eitt ár, með skömmtum sem voru allt að tvöfaldir ráðlagðir hámarksskammtar.

Ekki hefur verið sýnt fram á að indacaterol valdi milliverkunum við lyf sem gefin eru samhliða því. Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að indacaterol hefur hverfandi tilhneigingu til að valda efnaskiptamilliverkunum við önnur lyf, við þá almennu útsetningu sem á sér stað við klínískar aðstæður.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um notkun indacaterols á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun við klínískt mikilvæga útsetningu (sjá kafla 5.3). Eins og við á um aðra beta₂-adrenvirka örva, getur indacaterol komið í veg fyrir fæðingarhríðir vegna slökunaráhrifa á slétta vöðva í legi. Ekki skal nota Onbrez Breezhaler á meðgöngu nema ætlaður ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort indacaterol/umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf/eiturefnafræði hjá dýrum sýna að indacaterol/umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Onbrez Breezhaler.

Frjósemi

Lækkuð þungunartíðni hefur komið fram hjá rottum. Engu að síður er talið ólíklegt að indacaterol hafi áhrif á æxlun eða frjósemi hjá mönnum eftir innöndun ráðlagðs hámarksskammts (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Onbrez Breezhaler hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanirnar af ráðlögðum skömmtum voru nefkoksbólga (14,3%), sýking í efri öndunarvegum (14,2%), hósti (8,2%), höfuðverkur (3,7%) og sinadráttur (3,5%). Þær voru að langmestu leyti vægar eða miðlungsmiklar og urðu sjaldgæfari þegar meðferð var haldið áfram.

Ljóst er, af aukaverkunum af Onbrez Breezhaler, að við ráðlagða skammta eru almenn klínísk áhrif β_2 -adrenvirkrar örvunar óveruleg hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu. Breytingar á hjartsláttarhraða voru að meðaltali innan við eitt slag á mínútu og hraðtaktur var sjaldgæfur og af svipaðri tíðni og þegar um meðferð með lyfleysu var að ræða. Mikilvæg lenging á QT_cF greindist ekki í samanburði við lyfleysu. Tíðni greinanlegra QT_cF bila [þ.e. >450 ms (karlar) og >470 ms (konur)] og skráðra tilvika blóðkalúmlækkunar var svipuð og af lyfleysu. Meðaltal hámarksbreytinga á blóðsykri var svipað af Onbrez Breezhaler og lyfleysu.

Samantekt á aukaverkunum sett upp í töflu

Þriðja stig klínískrar þróunar Onbrez Breezhaler tók til sjúklinga sem greindir höfðu verið með miðlungsmikla eða verulega langvinna lungnateppu. 4.764 sjúklingar fengu indacaterol í allt að eitt ár í skömmtum sem voru allt að tvöfaldur ráðlagður hámarksskammtur. Af þessum sjúklingum voru 2.611 á meðferð með 150 míkrogrömmum einu sinni á sólarhring og 1.157 á meðferð með 300 míkrogrömmum einu sinni á sólarhring. Um það bil 41% sjúklinga höfðu alvarlega langvinna lungnateppu. Meðalaldur sjúklinga var 64 ár, 48% sjúklinga voru 65 ára eða eldri og meirihlutinn (80%) var af hvíta kynstofninum.

Aukaverkanir í töflu 1 eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum í öryggisgagnagrunni fyrir langvinna lungnateppu (COPD safety database). Innan hvers líffæraflokks er aukaverkunum raðað eftir minnkandi tíðni samkvæmt eftirfarandi skilgreiningu: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1 Aukaverkanir

Aukaverkanir	Tíðniflokkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Sýking í efri öndunarvegum	Algengar
Nefkoksbólga	Algengar
Skútabólga	Algengar
Ónæmiskerfi	
Ofnæmi ¹	Sjaldgæfar
Efnaskipti og næring	
Sykursýki og blóðsykurshækkun	Sjaldgæfar
Taugakerfi	
Höfuðverkur	Algengar
Sundl	Algengar
Húðskynstruflanir	Sjaldgæfar
Hjarta	
Blóðþurrð í hjarta	Sjaldgæfar
Gáttatif	Sjaldgæfar
Hjartsláttarónot	Sjaldgæfar
Hraðsláttur	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Hósti	Algengar
Verkur í munni og koki þar með talið erting í hálsi	Algengar
Nefrennsli	Algengar
Berkjukrampi vegna öfugra áhrifa (paradoxical)	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	
Kláiði/útbrot	Sjaldgæfar
Stoðkerfi og stoðvefur	
Sinadráttur	Algengar
Vöðvaverkir	Sjaldgæfar
Stoðkerfisverkir	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Brjóstverkur	Algengar
Þjúgur á útlimum	Algengar

¹ Greint hefur verið frá ofnæmi í tengslum við notkun Onbrez Breezhaler eftir markaðssetningu þess. Þar sem þessar aukaverkanir eru tilkynntar af fúsum og frjálsum vilja af þýði af óþekktri stærð, er ekki alltaf hægt að ákvarða tíðni þeirra á áreiðanlegan hátt eða ákvarða orsakatengsl við notkun lyfsins. Því var tíðnin reiknuð út frá reynslu úr klínískum rannsóknum.

Við notkun 600 míkrogramma einu sinni á sólarhring var öryggi notkunar Onbrez Breezhaler í heild svipað og öryggi við notkun ráðlagðra hámarksskammta. Önnur aukaverkun var skjálfti (algengur).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Í klínískum III. stigs rannsóknnum greindu heilbrigðisstarfsmenn frá því þegar sjúklingar komu í klíníska skoðun að 17-20% sjúklinga að meðaltali, fengu stundum hósta sem átti sér venjulega stað innan 15 sekúnda frá innöndun lyfsins og stóð yfirleitt í 5 sekúndur (um 10 sekúndur hjá þeim sem reykja). Fram kom að tíðnin var hærri hjá kvenkyns en karlkyns sjúklingum og hjá þeim sem reykja en þeim sem höfðu reykt en voru hættnir. Hóstinn sem kom fram eftir innöndun lyfsins varð ekki til þess að neinn sjúklingur á ráðlögðum skömmtum hætti í rannsóknunum (hósti er einkenni langvinnrar lungnateppu og aðeins 8,2% sjúklinga greindu frá hósta sem aukaverkun). Það er ekkert sem bendir til þess að hósti eftir innöndun lyfsins tengist berkjukrampa, auknum einkennum, sjúkdómsversnun eða minni verkun lyfsins.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu varð miðlungsmikil aukning á hjartsláttartíðni, hækkun blóðþrýstings í slagbili og lenging QT_c bils, eftir staka skammta sem voru 10 faldir ráðlagðir hámarksskammtar.

Líklegt er að ofskömmtun indacaterols leiði til dæmigerðra en ýktra áhrifa af beta₂-adrenvirkum örvum, þ.e. hraðtakts, skjálfta, hjartsláttarónota, höfuðverks, ógleði, uppkasta, syfju, sleglaóreglu, efnaskiptablóðsýringar, blóðkalíumlækkunar og blóðsykurslækkunar.

Veita skal stuðningsmeðferð og meðferð við einkennum. Í alvarlegum tilfellum skulu sjúklingar lagðir inn á sjúkrahús. Íhuga má notkun hjartasértækra beta-blokka, en aðeins undir eftirliti læknis og með ítrustu varúð þar sem notkun beta-adrenvirkra blokka gæti valdið berkjukrampa.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf gegn teppusjúkdómum í öndunarvegi, sértæk beta₂-adrenvirk lyf, ATC-flokkur: R03AC18

Verkunarháttur

Lyfjafræðileg áhrif beta₂-adrenvirkra viðtakaörva eru að minnsta kosti að hluta til vegna örvunar adenýlcýclasa í frumum, ensíminu sem hvetur ummyndun adenósínþrífosfats (ATP) yfir í hringlaga 3', 5' –adenósímónófosfat (hringlaga mónófosfat). Hækkun gildi hringlaga AMP valda slökun sléttra vöðva í berkjum. Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að indacaterol, sem er langvirkur beta₂-adrenvirkur örvi, hefur meira en 24 falt meiri örvandi verkun á beta₂-viðtaka en beta₁-viðtaka og 20 falt meiri en á beta₃-viðtaka.

Við innöndun hefur indacaterol staðbundna berkjuvíkkandi verkun í lungum. Indacaterol er hlutaörvi (partial agonist) á beta₂-adrenvirkann viðtaka hjá mönnum, með nanómólar krafti. Í einangruðum barka úr manni hefur indacaterol skjóta og langvarandi verkun.

Þó að beta₂-viðtakar séu algengustu adrenvirku viðtakarnir í sléttum vöðvum í berkjum og beta₁-viðtakar séu algengustu viðtakarnir í hjarta hjá mönnum, eru einnig beta₂-adrenvirkir viðtakar í hjartanu og eru þeir 10-50% af heildarfjölda adrenvirkra viðtaka. Nákvæmt hlutverk beta₂-adrenvirkra viðtaka í hjarta er ekki þekkt, en það að þeir séu til staðar gefur möguleika á að jafnvel mjög sértækir beta₂-adrenvirkir viðtakar geti haft áhrif á hjarta.

Lyfhrif

Gjöf Onbrez Breezhaler einu sinni á dag, í 150 míkrogramma og 300 míkrogramma skömmtum, leiddi staðfastlega til klínískt mikilvægs bata á lungnastarfsemi (samkvæmt mælingum á FEV₁ (forced expiratory volume in one second) í 24 klst., í fjölda klínískra rannsókna á lyfhrifum og verkun. Verkun náðist hratt, innan 5 mínútna eftir innöndun, með aukningu á FEV₁ frá upphafsgildi, um 110-160 ml, sem er sambærilegt við verkun 200 míkrogramma af skjótvirka beta₂-örvanum salbutamoli og tölfræðilega marktækt hraðara en af 50/500 míkrogrömmum af salmeteroli/fluticasoni. Hámarksaukning á FEV₁ frá upphafsgildi var að meðaltali 250-330 ml við jafnvægi.

Berkjuvíkkandi áhrifin fóru ekki eftir því á hvaða tíma sólarhringsins lyfið var notað, að morgni eða að kvöldi.

Sýnt hefur verið fram á að Onbrez Breezhaler dregur úr þenslu (hyperinflation) lungna og getur þannig aukið innöndunarrúmmál við áreynslu og í hvíld, samanborið við lyfleysu.

Áhrif á raflífeðlisfræði hjarta

Tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu og virku lyfi (moxifloxacini) sem stóð í 2 vikur hjá 404 heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi að hámarks lenging QT_cF bilsins (í millisekúndum) var að meðaltali 2,66 (0,55; 4,77) eftir endurtekna 150 míkrogramma skammta, 2,98 (1,02; 4,93) eftir 300 míkrogramma skammta og 3,34 (0,86; 5,82) eftir 600 míkrogramma skammta. Af þessu leiðir að ekki er um að ræða tilhneigingu til hjartsláttaróreglu í tengslum við lengingu QT-bils við ráðlagða skammta eða við tvöfaldan ráðlagðan hámarksskammt. Ekkert benti til sambands milli þéttni og delta QT_c á því skammtabili sem var metið.

Eins og sýnt var fram á hjá 605 sjúklingum með langvinna lungnateppu í 26 vikna tvíblindri, III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu, var enginn klínískt mikilvægur munur á tíðni hjartsláttaróreglu samkvæmt sólarhringskráningu í upphafi og allt að þrisvar sinnum á 26 vikna meðferðartímabilinu, milli sjúklinga sem fengu meðferð með ráðlögðum skömmtum af Onbrez Breezhaler og sjúklinga sem fengu lyfleysu eða meðferð með tiotropiumi.

Verkun og öryggi

Meðan á klínískri þróun stóð voru gerðar slembaðar samanburðarrannsóknir hjá sjúklingum með klíníska greiningu á langvinnri lungnateppu, ein 12 vikna, tvær sex mánaða (önnur þeirra var lengd í eitt ár til þess að meta öryggi og þol) og ein sem stóð í eitt ár. Í þessum rannsóknum voru gerðar mælingar á lungnastarfsemi og heilbrigðisþáttum svo sem mæði, versnun og heilsutengdum lífsgæðum.

Lungnastarfsemi

Gjöf Onbrez Breezhaler einu sinni á sólarhring, í 150 míkrogramma og 300 míkrogramma skömmtum, leiddi til klínískt mikilvægs bata á lungnastarfsemi. Við 12 vikna aðalendapunktinn (24 klst. lággildi FEV₁) leiddi 150 míkrogramma skammturinn til 130-180 ml aukningar samanborið við lyfleysu (p<0,001) og 60 ml aukningar samanborið við 50 míkrogrömm af salmeteroli tvisvar á sólarhring (p<0,001). 300 míkrogramma skammtinum leiddi til 170-180 ml aukningar samanborið við lyfleysu (p<0,001) og 100 ml aukningar í samanburði við 12 míkrogrömm af formoteroli tvisvar sinnum á sólarhring (p<0,001). Báðir skammtarnir leiddu til 40-50 ml aukningar umfram upplýst (open-label) tiotropium 18 míkrogrömm einu sinni á sólarhring (150 míkrogrömm, p=0,004; 300 míkrogrömm, p=0,01). Berkjuvíkkandi áhrif Onbrez Breezhaler héldust allan sólarhringinn, frá fyrsta skammti og út eins árs meðferðartímabilið án þess að svörun við lyfinu minnkaði (tachyphylaxis).

Ávinningur með tilliti til einkenna

Af báðum skammtastærðum náðist tölfræðilega marktækur, árangur við að draga úr einkennum umfram lyfleysu, hvað varðar mæði og heilbrigði (samkvæmt TDI mati [Transitional Dyspnoea Index] og SGRQ [St. George's Respiratory Questionnaire], tilgreint í sömu röð). Styrkur svörunarinnar var almennt meiri en kemur fram með virkum samanburðarefnum (tafla 2). Auk þess þurftu sjúklingar sem fengu meðferð með Onbrez Breezhaler marktækt minni bráðalyf, áttu fleiri sólarhringa þar sem ekki var þörf á að nota bráðalyf samanborið við þá sem fengu lyfleysu og höfðu marktækt hærra hlutfall sólarhringa án einkenna að degi til.

Samantekt á greiningum á virkni yfir 6 mánaða meðferðartímabil sýndi að tíðni versnana langvinnrar lungnateppu var tölfræðilega marktækt lægri en fyrir lyfleysu. Samanburður milli meðferðar og lyfleysu sýndi tíðnihlutföllin 0,68 (95% CI [0,47; 0,98]; p-gildi 0,036) fyrir 150 míkrogrömm og 0,74 (95% CI [0,56; 0,96]; p-gildi 0,026) fyrir 300 míkrogrömm.

Takmörkuð reynsla er af meðferð hjá einstaklingum af afrískum uppruna.

Tafla 2 Minnkun einkenna eftir 6 mánaða meðferð

Meðferð Skammtur (míkrogrömm)	Indacaterol 150 einu sinni á sólarhring	Indacaterol 300 einu sinni á sólarhring	Tiotropium 18 einu sinni á sólarhring	Salmeterol 50 tvisvar á sólarhring	Formoterol 12 tvisvar á sólarhring	Lyfleysa
Hundraðshlutfall sjúklinga sem náðu MCID TDI†	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Hundraðshlutfall sjúklinga sem náðu MCID SGRQ†	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Fækkun skammta/sólarhring af bráðalyfi frá upphafi rannsóknar	1.3 ^a 1.5 ^b	1.6 ^b	1.0 ^b	1.2 ^a	e/m	0.3 ^a 0.4 ^b
Hundraðshlutfall daga án notkunar bráðalyfs	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	e/m	42 ^a 42 ^b

Rannsókn með ^a: indacateroli 150 míkrogrömmum, salmeteroli og lyfleysu; ^b: indacateroli 150 og 300 míkrogrömmum, tiotropiumi og lyfleysu; ^c: indacateroli 300 míkrogrömmum, formoteroli og lyfleysu

† MCID = klínískt mikilvægur lágmarksmunur (minimal clinically important difference) ($\geq 1\%$ breyting á TDI, $\geq 4\%$ breyting á SGRQ)

e/m= ekki metið eftir sex mánuði

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Onbrez Breezhaler hjá öllum undirhópum barna við langvinnri lungnateppu (COPD) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörð

Indacaterol er hendin sameind með R-skipan.

Upplýsingar um lyfjahlvörð eru fengnar úr fjölda klínískra rannsókna, frá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með langvinna lungnateppu.

Frásög

Miðgildi þess tíma sem tekur að ná hámarksþéttni indacaterols í sermi var um það bil 15 mín. eftir gjöf staks skammts og endurtekinna skammta til innöndunar. Almenn útsetning fyrir indacateroli jókst með stærri skömmtum (frá 150 míkrogrömmum í 600 míkrogrömm) í réttu hlutfalli við skammta. Heildaraðgengi indacaterols eftir skammt til innöndunar var að meðaltali 43% til 45%. Almenn útsetning er afleiðing af frásogi lyfsins bæði í lungum og meltingarvegi; um 75% af almennri útsetningu var vegna frásogs í lungum og um 25% vegna frásogs í meltingarvegi.

Þéttni indacaterols í sermi jókst með endurtekinni notkun einu sinni á sólarhring. Jafnvægi náðist innan 12 til 14 daga. Uppsöfnunarhlutfall indacaterols, þ.e. AUC á 24 klst. skammtabili á 14. degi borið saman við AUC á 1. degi, var að meðaltali á bilinu 2,9 til 3,5 eftir innöndun skammta á bilinu 150 míkrogrömm til 600 míkrogrömm, einu sinni á sólarhring.

Dreifing

Eftir innrennsli í bláæð var dreifingarrúmmál indacaterols á síðasta stigi brotthvarfsins 2557 lítrar sem sýnir víðtæka dreifingu. Próteinbinding í sermi og plasma manna *in vitro* var 94,1-95,3% og 95,1-96,2%, í hvoru tilviki fyrir sig.

Umbrot

Eftir inntöku geislamerkts indacaterols í rannsókn á frásogi dreifingu, umbrotum og útskilnaði, hjá mönnum, var óbreytt indacaterol aðalefnið í sermi eða alls um þriðji hluti lyfjatengds AUC á 24 klst. tímabili. Hydroxýltengd afleiða var mest áberandi umbrotsefnið í sermi. Fenól O-glúkúróníð indacaterols og hýdroxýltengt indacaterol voru einnig áberandi umbrotsefni. Fjölhverfa (diastereomer), hýdroxýltengdu afleiðunnar, N-glúkúróníð af indacateroli og C- og N-alkýlsvipt efnasambönd voru einnig meðal þeirra umbrotsefna sem greindust.

In vitro rannsóknir sýndu að UGT1A1 er eina UGT isoformið sem veldur umbroti indacaterols yfir í fenól O-glúkúróníð. Oxanleg umbrotsefni fundust í ræktunum með raðbrigða CYP1A1, CYP2D6 og CYP3A4. CYP3A4 er talið vera aðalísóensímið sem veldur hýdroxýltengingu indacaterols. *In vitro* rannsóknir sýndu einnig að indacaterol er hvarfefni með litla sækni í P-gp útflæðisdæluna.

Brotthvarf

Í klínískum rannsóknum þar sem m.a. var safnað þvagi, var magn indacaterols sem skildist út á óbreyttu formi í þvagi yfirleitt minna en 2% af skammtinum. Úthreinsun indacaterols um nýru var að meðaltali 0,46 til 1,20 lítrar/klst. Þegar það er borið saman við úthreinsun indacaterols úr sermi sem er 23,3 lítrar/klst. er greinilegt að úthreinsun um nýru er aðeins lítill þáttur (um 2 til 5% af úthreinsun úr blóði) í brotthvarfi indacaterols í blóði.

Í rannsókn á frásogi dreifingu, umbrotum og útskilnaði, hjá mönnum, þar sem indacaterol var gefið til inntöku, var útskilnaður í saur meiri en útskilnaður í þvagi. Indacaterol skildist út í saur hjá mönnum á óbreyttu formi (54% af skammtinum) og í minna magni sem hýdroxýltengd indacaterol umbrotsefni (23% af skammtinum). Massajafnvægi var fullkomið, en $\geq 90\%$ af skammtinum kom fram í saur.

Þéttni indacaterol í sermi minnkaði í mörgum fösum og var endanlegur helmingunartími að meðaltali á bilinu 45,5 til 126 klukkustundir. Virkur helmingunartími, reiknaður út frá uppsöfnun indacaterols eftir endurtekna skammta var á bilinu 40 til 52 klukkustundir, en það er í samræmi við þann tíma sem tekur að ná jafnvægi sem er um það bil 12-14 dagar.

Sérstakir sjúklingahópar

Greining á lyfjahvörfum hjá mismunandi hópum sýndi að aldur (hjá fullorðnum allt að 88 ára), kyn, þyngd (32-168 kg) og kynþáttur hafa engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf indacaterols. Greiningin benti ekki til neins mismunar milli undirhópa af mismunandi kynþáttum.

Hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi komu hvorki fram mikilvægar breytingar á C_{max} eða AUC fyrir indacaterol, né munur á próteinbindingu milli einstaklinga með væga eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi og heilbrigðra einstaklinga. Rannsóknir hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið gerðar.

Þar sem heildarbrothvarf lyfsins úr líkamanum verður að mjög litlu leyti með þvagi, var ekki gerð rannsókn hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Áhrif á hjarta- og æðakerfi hunda, sem rekja má til beta₂-örvandi eiginleika indacaterols, voru m.a. hraðtaktur, hjartsláttaróregla og skemmdir á hjartavöðva. Væg erting í nefholi og barkakýli kom fram hjá nagdýrum. Öll þessi áhrif komu fram við útsetningu fyrir lyfinu sem er meiri en búast má við hjá mönnum.

Þrátt fyrir að indacaterol hafði ekki áhrif á almenna æxlunargetu í rannsókn á frjósemi hjá rottum þá kom fram fækkun á fjölda þungaðra afkvæma F_1 í rannsókn á þroska um og eftir fæðingu hjá rottum við útsetningu sem er 14 falt meiri en hjá mönnum á meðferð með Onbrez Breezhaler. Indacaterol hafði ekki eiturverkanir á fósturvísa og olli ekki vansköpunum hjá rottum og kaninum.

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeftni sýndu hvorki tilhneigingu til stökkbreytinga eða litningasundrunar. Krabbameinsvaldandi áhrif voru metin í tveggja ára rannsókn hjá rottum og sex mánaða rannsókn hjá erfðabreyttum músum. Aukin tíðni góðkynja vöðvahnúta í eggjastökkum og staðbundin offjölgun vöðvafruma í sléttum vöðva í eggjastökkum hjá rottum voru í samræmi við svipaðar niðurstöður fyrir aðra beta₂-adrenvirka örva. Ekkert kom fram hjá músum sem benti til krabbameinsvaldandi áhrifa. Almenn útsetning (AUC) hjá rottum og músum við þéttni þar sem ekki komu fram neinar aukaverkanir í rannsóknunum (NOAEL), var að minnsta kosti 7 falt og 49 falt meiri, í hvoru tilvikinu fyrir sig, en hjá mönnum sem fengu meðferð með 300 míkrogrömmum af Onbrez Breezhaler einu sinni á sólarhring.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Laktósamónóhýdrat

Hylkisskel

Gelátín

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í þynnuni til varnar gegn raka og takið aðeins úr henni rétt fyrir notkun.

6.5 Gerð fláts og innihald

Onbrez Breezhaler er stakskammta innöndunartæki. Tækið sjálft og lokið eru úr acrylonitril butadien styreni, þrýstihnaðar eru úr metyl metacrylat acrylonitril butadien styreni. Nálar og gormar eru úr ryðfríu stáli.

PA/ál/PVC - ál þynna sem inniheldur 10 hörð hylki.

Askja sem inniheldur 10 hylki og eitt Onbrez Breezhaler innöndunartæki.

Askja sem inniheldur 30 hylki og eitt Onbrez Breezhaler innöndunartæki.

Fjölþakning sem samanstendur af 2 öskjum (sem hvor inniheldur 30 hylki og 1 innöndunartæki).

Fjölþakning sem samanstendur af 3 öskjum (sem hver inniheldur 30 hylki og 1 innöndunartæki).


Fjölþakning sem samanstendur af 30 öskjum (sem hver inniheldur 10 hylki og 1 innöndunartæki).


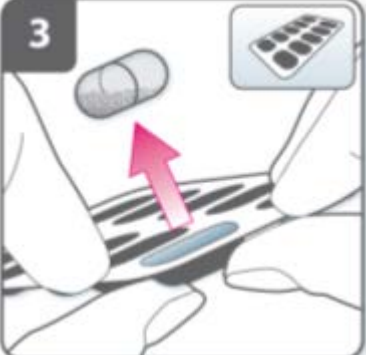


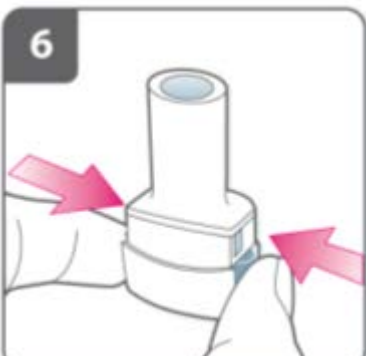
Ekki er víst að allar þakningastærðir séu markaðssettar.




6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun



Farga skal hverju innöndunartæki eftir 30 daga notkun.


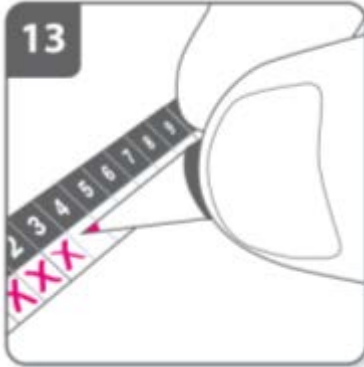
Leiðbeiningar um meðhöndlun og notkun

	Dragðu hettuna af.
---	---------------------------

	<p>Opnaðu innöndunartækið: Haltu þétt um neðsta hluta innöndunartækisins og hallaðu munnstykkinu. Þetta opnar innöndunartækið.</p>
	<p>Taktu til hylkið. Rétt fyrir notkun skaltu taka eitt hylki úr þynnunni með þurrum höndum.</p>
	<p>Settu hylkið í: Settu hylkið í hylkishólfíð.</p> <p>Aldrei setja hylkið beint ofan í munnstykkið.</p>
	<p>Lokaðu innöndunartækinu: Lokaðu innöndunartækinu þangað til þú heyrir smell.</p>
	<p>Gataðu hylkið:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Haltu innöndunartækinu uppréttu þannig að munnstykkið vísi upp. • Gataðu hylkið með því að þrýsta samtímis þétt á báða hliðarhnappana. Gerðu þetta einungis einu sinni. • Þú ættir að heyra smell þegar hylkið gatast.

	<p>Slepptu hliðarhnöppunum alveg.</p>
	<p>Andaðu frá þér: Áður en þú setur munnstykkið í munninn, skaltu anda vel frá þér.</p> <p>Ekki blása inn í munnstykkið.</p>
	<p>Andaðu lyfinu að þér: Til að anda lyfinu djúpt niður í öndunarveginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Haltu innöndunartækinu eins og sýnt er á myndinni. Hliðarhnapparnir eiga að vísa til vinstri og hægri. Ekki þrýsta á hliðarhnappana. • Settu munnstykkið í munninn og umluktu það þétt með vörunum. • Andaðu hratt en stöðugt að þér og eins djúpt og þú getur.

	<p>Athugaðu: Þegar þú andar að þér gegnum innöndunartækið snýst hylkið í hólfinu og þú ættir að heyra þyt. Þú finnur sætt bragð þegar lyfið fer niður í lungun.</p> <p>Frekari upplýsingar Það getur komið fyrir að örlítill brot úr hylkinu fari í gegnum hlífina og inn í munninn. Ef þetta gerist gætir þú fundið fyrir þessum brotum á tungunni. Það er ekki skaðlegt að gleypa þessi brot eða anda þeim að sér. Líkurnar á því að hylkið brotni aukast ef hylkið er gatað oftar en einu sinni fyrir slysi (skref 6).</p> <p>Ef þú heyrir ekki þyt: Það getur verið að hylkið sé fast í hylkishólfinu. Ef þetta gerist skaltu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opna innöndunartækið og losa hylkið varlega með því að slá létt á neðsta hluta innöndunartækisins. Ekki þrýsta á hliðarhnappana. <p>Andaðu lyfinu aftur að þér með því að endurtaka skref 8 og 9.</p>
	<p>Haltu niðri í þér andanum: Eftir að þú hefur andað að þér lyfinu skaltu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Halda niðri í þér andanum í að minnsta kosti 5-10 sekúndur eða eins lengi og þú getur með góðu móti á meðan þú tekur innöndunartækið úr munninum. • Anda síðan frá þér. • Opna innöndunartækið til að athuga hvort eitthvað duft sé eftir í hylkinu. <p>Ef duft er eftir í hylkinu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokaðu innöndunartækinu. • Endurtaktu skref 8, 9, 10 og 11. <p>Flestir geta tæmt hylkið með einni eða tveimur innöndunum.</p> <p>Frekari upplýsingar Sumir hósta stundum fljótlega eftir að hafa andað lyfinu að sér. Ekki hafa áhyggjur þótt þú hóstir stuttu eftir að hafa andað lyfinu að þér. Ef hylkið er tómt þá hefur þú fengið nóg af lyfi.</p>

	<p>Eftir að þú hefur notað lyfið:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opnaðu munnstykkið aftur, fjarlægðu tóma hylkið með því að hvolfa því úr hylkishólfinu. Settu tóma hylkið í ruslið. • Lokaðu innöndunartækinu og settu hettuna aftur á. <p>Ekki geyma hylkin í Onbrez Breezhaler innöndunartækinu.</p>
	<p>Merktu við á skammtastrimilinn: Á innanverðri pakkningunni er skammtastrimill. Merktu við í reit dagsins ef það hjálpar þér að muna hvenær þú átt að nota næsta skammt.</p>

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/593/001-005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. nóvember 2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. september 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

1. HEITI LYFS

Onbrez Breezhaler 300 míkrogrömm, innöndunarduft, hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur indacaterol maleat sem samsvarar 300 míkrogrömmum af indacateroli.

Lyfið sem losnar úr munnstykki innöndunartækisins er indacaterol maleat, skammtur sem samsvarar 240 míkrogrömmum af indacateroli.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 24,6 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innöndunarduft, hart hylki.

Gegnsæ (glær) hylki sem innihalda hvítt duft með áprentuðu „IDL 300“ í bláu ofan við blátt strik og merki fyrirtækisins (L) áprentuðu í bláu neðan við bláa strikið.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Onbrez Breezhaler er ætlað til berkjuvíkkandi viðhaldsmeðferðar vegna skerts loftflæðis hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna lungnateppu (COPD).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er innöndun innihalds eins 150 míkrogramma hylkis einu sinni á sólarhring, með því að nota Onbrez Breezhaler innöndunartækið. Skammtinn skal einungis auka samkvæmt læknisráði.

Sýnt hefur verið fram á að innöndun innihalds eins 300 míkrogramma hylkis einu sinni á sólarhring, með því að nota Onbrez Breezhaler innöndunartækið, gefi aukinn klínískan ávinning með tilliti til mæði, sérstaklega hjá sjúklingum með verulega langvinna lungnateppu. Hámarksskammtur er 300 míkrogrömm einu sinni á sólarhring.

Onbrez Breezhaler á að nota á sama tíma dags á hverjum degi.

Ef skammtur gleymist á að nota næsta skammt á venjulegum tíma næsta dag.

Sérstakir sjúklingshópar

Aldraðir

Hámarksplasmabéttni og heildarútsetning fyrir lyfinu aukast með aldri, en ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá öldruðum.

Skert lifrarástærseml

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarástærseml. Engin gögn eru fyrirbyggjandi um notkun Onbrez Breezhaler hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarástærseml.

Skert nýrnarástærseml

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnarástærseml.

Börn

Notkun Onbrez Breezhaler á ekki við hjá börnum (yngri en 18 ára).

Lyfjagjöf

Einungis til innöndunar. Onbrez Breezhaler hylkin má ekki gleypa.

Hylkin má aðeins taka úr þynnunni rétt fyrir notkun.

Hylkin má aðeins nota með Onbrez Breezhaler innöndunartækinu (sjá kafla 6.6). Nota skal Onbrez Breezhaler innöndunartækið sem fylgir með hverri nýrri ávísun.

Leiðbeina skal sjúklingum um rétta notkun lyfsins. Spyrja skal sjúklinga sem ekki finna fyrir bættri öndun hvort þeir séu að gleypa lyfið í stað þess að anda því að sér.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Astmi

Onbrez Breezhaler er langvirkur beta₂-adrenvirkur örvi sem er eingöngu ætlaður við langvinnri lungnateppu og á ekki að nota við astma þar sem upplýsingar um langtímaáhrif við astma liggja ekki fyrir.

Notkun langvirkra beta₂-adrenvirkra örva við astma getur aukið hættuna á alvarlegum astmatengdum aukaverkunum, þar með talið dauðsföllum sem tengjast astma.

Ofnæmi

Greint hefur verið frá bráðum ofnæmisviðbrögðum eftir notkun Onbrez Breezhaler. Ef einkenni sem benda til ofnæmisviðbragða (einkum öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, þroti í tungu, vörum og andliti, ofsakláði, húðútbrot) koma fram, skal hætta strax meðferð með Onbrez Breezhaler og hefja aðra meðferð.

Berkjukrampi vegna öfugra áhrifa (paradoxical)

Eins og við á um aðra innöndunarmedferð getur notkun Onbrez Breezhaler haft öfug áhrif á berkjukrampa sem getur verið lífshættulegt. Ef slíkt kemur fram skal hætta notkun Onbrez Breezhaler samstundis og veita aðra meðferð í staðinn.

Sjúkdómsversnun

Onbrez Breezhaler er ekki ætlað til meðferðar við bráðum berkjukrampaköstum, þ.e. sem bráðameðferð. Ef langvinn lungnateppa versnar meðan á meðferð með Onbrez Breezhaler stendur skal endurmeta ástand sjúklingsins og meðferðina við langvinnri lungnateppu. Ekki skal auka sólarhringsskammt Onbrez Breezhaler umfram hámarksskammtinn sem er 300 míkrogrömm.

Almenn (systemic) áhrif

Þrátt fyrir að alla jafna sjáist engin klínískt mikilvæg áhrif á hjarta og æðar eftir notkun Onbrez Breezhaler í ráðlögðum skömmtum skal, eins og við á um aðra beta₂-adrenvirka örva, nota indacaterol með varúð hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma (kransæðasjúkdóma, brátt hjartadrep, hjartsláttaróreglu eða háan blóðþrýsting), hjá sjúklingum með krampasjúkdóma eða ofstarfsemi í skjaldkirtli og hjá sjúklingum sem sýna óvenjulega mikla svörun við beta₂-adrenvirkum örvum.

Áhrif á hjarta og æðar

Eins og við á um aðra beta₂-adrenvirkra örva getur indacaterol haft klínískt mikilvæg áhrif á hjarta og æðar hjá sumum sjúklingum, en þau koma fram sem aukinn hjartsláttarhraði, hækkaður blóðþrýstingur og/eða önnur einkenni. Ef slík áhrif koma fram getur þurft að hætta meðferð. Auk þess hefur verið greint frá því að beta-adrenvirkir örvar hafi valdið breytingum á hjartalínuriti svo sem flatari T bylgju, lengingu á QT bili og ST-lækkun, en klínískt mikilvægi þess er óþekkt. Þess vegna á að gæta varúðar við notkun langvirkra beta₂-adrenvirkra örva, eins og Onbrez Breezhaler, hjá sjúklingum með þekkta lengingu á QT bili eða ef grunur er um slíkt eða ef þeir eru á meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á QT bilið.

Klínískt mikilvæg áhrif á lengingu QT_c-bilsins hafa ekki komið fram í klínískum rannsóknum á Onbrez Breezhaler við ráðlagða meðferðarskammta (sjá kafla 5.1).

Kalíumlækkun í blóði

Beta₂-adrenvirkir örvar geta valdið verulegri kalíumlækkun í blóði hjá sumum sjúklingum, en það getur hugsanlega valdið aukaverkunum á hjarta og æðar. Kalíumlækkunin í sermi er yfirleitt tímabundin og ekki þörf á kalíumuppbót. Hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu á háu stigi geta súrefnisskortur í vefjum og samhliða lyfjagjöf aukið kalíumlækkun í blóði (sjá kafla 4.5), en það getur aukið líkur á hjartsláttaróreglu.

Blóðsykurshækkun

Innöndun stórra skammta af beta₂-adrenvirkum örvum getur valdið blóðsykurshækkun. Þegar meðferð með Onbrez Breezhaler er hafin skal hafa nánara eftirlit með blóðsykri hjá sykursýkisjúklingum.

Í klínískum rannsóknum voru klínískt greinilegar breytingar á blóðsykri almennt 1-2% algengari hjá þeim sem fengu ráðlagða skammta af Onbrez Breezhaler en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Onbrez Breezhaler hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem hafa sykursýki án fullnægjandi meðhöndlunar.

Hjálparefni

Hylkin innihalda laktósa (mjólkursykur). Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Adrenvirk lyf

Samhliða gjöf annarra adrenvirkra lyfja (einna sér eða í samsettri meðferð) getur aukið aukaverkanir Onbrez Breezhaler.

Onbrez Breezhaler má ekki nota samhliða öðrum langverkandi beta₂-adrenvirkum örvum eða lyfjum sem innihalda langvirka beta₂-adrenvirka örva.

Meðferð við blóðkalíumlækkun

Samhliða meðferð við blóðkalíumlækkun með methylxanthin afleiðum, sterum eða þvagræsilyfjum sem ekki eru kalíumsparandi getur aukið hugsanleg kalíumlækkandi áhrif beta₂-adrenvirkra örva og verður því að gæta varúðar við slíka meðferð (sjá kafla 4.4).

Beta-adrenvirkir blokkar

Beta-adrenvirkir blokkar og beta₂-adrenvirkir örvar geta dregið úr eða hamlað áhrifum hvors annars við samhliða notkun. Því skal ekki gefa indacaterol samhliða beta-adrenvirkum blokkum (þ.m.t. augndropum) nema mikilvægar ástæður liggja að baki notkun þeirra. Sé þeirra þörf, skal velja hjartasértæka beta-adrenvirka blokka, en þeir skulu þá gefnir með varúð.

Milliverkanir vegna áhrifa á efnaskipti og flutningsprótein

Hömlun á CYP3A4 og P-glykópróteini (P-gp) sem eru mikilvæg fyrir úthreinsun indacaterols, eykur almenna útsetningu fyrir indacateroli allt að tvöfalt. Aukið umfang útsetningar vegna milliverkana gefur ekki tilefni til að draga öryggi lyfsins í efa í ljósi reynslu af öryggi meðferðar með Onbrez Breezhaler í klínískum rannsóknum sem stóðu í allt að eitt ár, með skömmtum sem voru allt að tvöfaldir ráðlagðir hámarksskammtar.

Ekki hefur verið sýnt fram á að indacaterol valdi milliverkunum við lyf sem gefin eru samhliða því. Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að indacaterol hefur hverfandi tilhneigingu til að valda efnaskiptamilliverkunum við önnur lyf, við þá almennu útsetningu sem á sér stað við klínískar aðstæður.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um notkun indacaterols á meðgöngu. Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun við klínískt mikilvæga útsetningu (sjá kafla 5.3). Eins og við á um aðra beta₂-adrenvirka örva, getur indacaterol komið í veg fyrir fæðingarhríðir vegna slökunaráhrifa á slétta vöðva í legi. Ekki skal nota Onbrez Breezhaler á meðgöngu nema ætlaður ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort indacaterol/umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf/eiturefnafræði hjá dýrum sýna að indacaterol/umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Onbrez Breezhaler.

Frjósemi

Lækkuð þungunartíðni hefur komið fram hjá rottum. Engu að síður er talið ólíklegt að indacaterol hafi áhrif á æxlun eða frjósemi hjá mönnum eftir innöndun ráðlagðs hámarksskammts (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Onbrez Breezhaler hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanirnar af ráðlögðum skömmtum voru nefkoksbólga (14,3%), sýking í efri öndunarvegum (14,2%), hósti (8,2%), höfuðverkur (3,7%) og sinadráttur (3,5%). Þær voru að langmestu leyti vægar eða miðlungsmiklar og urðu sjaldgæfari þegar meðferð var haldið áfram.

Ljóst er, af aukaverkunum af Onbrez Breezhaler, að við ráðlagða skammta eru almenn klínísk áhrif β_2 -adrenvirkrar örvunar óveruleg hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu. Breytingar á hjartsláttarhraða voru að meðaltali innan við eitt slag á mínútu og hraðtaktur var sjaldgæfur og af svipaðri tíðni og þegar um meðferð með lyfleysu var að ræða. Mikilvæg lenging á QT_cF greindist ekki í samanburði við lyfleysu. Tíðni greinanlegra QT_cF bila [þ.e. >450 ms (karlar) og >470 ms (konur)] og skráðra tilvika blóðkalíumlækkunar var svipuð og af lyfleysu. Meðaltal hámarksbreytinga á blóðsykri var svipað af Onbrez Breezhaler og lyfleysu.

Samantekt á aukaverkunum sett upp í töflu

Þriðja stig klínískrar þróunar Onbrez Breezhaler tók til sjúklinga sem greindir höfðu verið með miðlungsmikla eða verulega langvinna lungnateppu. 4.764 sjúklingar fengu indacaterol í allt að eitt ár í skömmtum sem voru allt að tvöfaldur ráðlagður hámarksskammtur. Af þessum sjúklingum voru 2.611 á meðferð með 150 míkrogrömmum einu sinni á sólarhring og 1.157 á meðferð með 300 míkrogrömmum einu sinni á sólarhring. Um það bil 41% sjúklinga höfðu alvarlega langvinna lungnateppu. Meðalaldur sjúklinga var 64 ár, 48% sjúklinga voru 65 ára eða eldri og meirihlutinn (80%) var af hvíta kynstofninum.

Aukaverkanir í töflu 1 eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum í öryggisgagnagrunni fyrir langvinna lungnateppu (COPD safety database). Innan hvers líffæraflokks er aukaverkunum raðað eftir minnkandi tíðni samkvæmt eftirfarandi skilgreiningu: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1 Aukaverkanir

Aukaverkanir	Tíðniflokkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Nefkoksbólga	Mjög algengar
Sýking í efri öndunarvegum	Mjög algengar
Skútabólga	Algengar
Ónæmiskerfi	
Ofnæmi ¹	Sjaldgæfar
Efnaskipti og næring	
Sykursýki og blóðsykurshækkun	Algengar
Taugakerfi	
Höfuðverkur	Algengar
Sundl	Algengar
Húðskynstruflanir	Sjaldgæfar
Hjarta	
Blóðþurrð í hjarta	Algengar
Hjartsláttarónot	Algengar
Gáttatif	Sjaldgæfar
Hraðsláttur	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Hósti	Algengar
Verkur í munni og koki þar með talið erting í hálsi	Algengar
Nefrennsli	Algengar
Berkjukrampi vegna öfugra áhrifa (paradoxical)	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	
Kláiði/útbrot	Algengar
Stoðkerfi og stoðvefur	
Sinadráttur	Algengar
Stoðkerfisverkir	Algengar
Vöðvaverkir	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Brjóstverkur	Algengar
Bjúgur á útlimum	Algengar

¹ Greint hefur verið frá ofnæmi í tengslum við notkun Onbrez Breezhaler eftir markaðssetningu þess. Þar sem þessar aukaverkanir eru tilkynntar af fúsum og frjálsum vilja af þýði af óþekktri stærð, er ekki alltaf hægt að ákvarða tíðni þeirra á áreiðanlegan hátt eða ákvarða orsakatengsl við notkun lyfsins. Því var tíðnin reiknuð út frá reynslu úr klínískum rannsóknum.

Við notkun 600 míkrogramma einu sinni á sólarhring var öryggi notkunar Onbrez Breezhaler í heild svipað og öryggi við notkun ráðlagðra hámarksskammta. Önnur aukaverkun var skjálfti (algengur).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Í klínískum III. stigs rannsóknum greindu heilbrigðisstarfsmenn frá því þegar sjúklingar komu í klíníska skoðun að 17-20% sjúklinga að meðaltali, fengu stundum hósta sem átti sér venjulega stað innan 15 sekúnda frá innöndun lyfsins og stóð yfirleitt í 5 sekúndur (um 10 sekúndur hjá þeim sem reykja). Fram kom að tíðnin var hærri hjá kvenkyns en karlkyns sjúklingum og hjá þeim sem reykja en þeim sem höfðu reykt en voru hættnir. Hóstinn sem kom fram eftir innöndun lyfsins varð ekki til þess að neinn sjúklingur á ráðlögðum skömmtum hætti í rannsóknunum (hósti er einkenni langvinnrar lungnateppu og aðeins 8,2% sjúklinga greindu frá hósta sem aukaverkun). Það er ekkert sem bendir til þess að hósti eftir innöndun lyfsins tengist berkjukrampa, auknum einkennum, sjúkdómsversnun eða minni verkun lyfsins.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu varð miðlungsmikil aukning á hjartsláttartíðni, hækkun blóðþrýstings í slagbili og lenging QT_c bils, eftir staka skammta sem voru 10 faldir ráðlagðir hámarksskammtar.

Líklegt er að ofskömmtun indacaterols leiði til dæmigerðra en ýktra áhrifa af beta₂-adrenvirkum örvum, þ.e. hraðtakts, skjálfta, hjartsláttarónota, höfuðverks, ógleði, uppkasta, syfju, sleglaóreglu, efnaskiptablóðsýringar, blóðkalíumlækkunar og blóðsykurslækkunar.

Veita skal stuðningsmeðferð og meðferð við einkennum. Í alvarlegum tilfellum skulu sjúklingar lagðir inn á sjúkrahús. Íhuga má notkun hjartasértækra beta-blokka, en aðeins undir eftirliti læknis og með ítrustu varúð þar sem notkun beta-adrenvirkra blokka gæti valdið berkjukrampa.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf gegn teppusjúkdómum í öndunarvegi, sértæk beta₂-adrenvirk lyf, ATC-flokkur: R03AC18

Verkunarháttur

Lyfjafræðileg áhrif beta₂-adrenvirkra viðtakaörva eru að minnsta kosti að hluta til vegna örvunar adenýlcýclasa í frumum, ensíminu sem hvetur ummyndun adenósínþrífosfats (ATP) yfir í hringlaga 3', 5' –adenósímónófosfat (hringlaga mónófosfat). Hækkuð gildi hringlaga AMP valda slökun sléttra vöðva í berkjum. Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að indacaterol, sem er langvirkur beta₂-adrenvirkur örvi, hefur meira en 24 falt meiri örvandi verkun á beta₂-viðtaka en beta₁-viðtaka og 20 falt meiri en á beta₃-viðtaka.

Við innöndun hefur indacaterol staðbundna berkjuvíkkandi verkun í lungum. Indacaterol er hlutaörvi (partial agonist) á beta₂-adrenvirknan viðtaka hjá mönnum, með nanómólar krafti. Í einangruðum barka úr manni hefur indacaterol skjóta og langvarandi verkun.

Þó að beta₂-viðtakar séu algengustu adrenvirku viðtakarnir í sléttum vöðvum í berkjum og beta₁-viðtakar séu algengustu viðtakarnir í hjarta hjá mönnum, eru einnig beta₂-adrenvirkir viðtakar í hjartanu og eru þeir 10-50% af heildarfjölda adrenvirkra viðtaka. Nákvæmt hlutverk beta₂-adrenvirkra viðtaka í hjarta er ekki þekkt, en það að þeir séu til staðar gefur möguleika á að jafnvel mjög sértækir beta₂-adrenvirkir viðtakar geti haft áhrif á hjarta.

Lyfhrif

Gjöf Onbrez Breezhaler einu sinni á dag, í 150 míkrogramma og 300 míkrogramma skömmtum, leiddi staðfastlega til klínískt mikilvægs bata á lungnastarfsemi (samkvæmt mælingum á FEV₁ (forced expiratory volume in one second) í 24 klst., í fjölda klínískra rannsókna á lyfhrifum og verkun. Verkun náðist hratt, innan 5 mínútna eftir innöndun, með aukningu á FEV₁ frá upphafsgildi, um 110-160 ml, sem er sambærilegt við verkun 200 míkrogramma af skjótvirka beta₂-örvanum salbutamoli og tölfræðilega marktækt hraðara en af 50/500 míkrogrömmum af salmeteroli/fluticasoni. Hámarksaukning á FEV₁ frá upphafsgildi var að meðaltali 250-330 ml við jafnvægi.

Berkjuvíkkandi áhrifin fóru ekki eftir því á hvaða tíma sólarhringsins lyfið var notað, að morgni eða að kvöldi.

Sýnt hefur verið fram á að Onbrez Breezhaler dregur úr þenslu (hyperinflation) lungna og getur þannig aukið innöndunarrúmmál við áreynslu og í hvíld, samanborið við lyfleysu.

Áhrif á raflífeðlisfræði hjarta

Tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu og virku lyfi (moxifloxacini) sem stóð í 2 vikur hjá 404 heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi að hámarkslenging QT_cF bilsins (í millisekúndum) var að meðaltali 2,66 (0,55; 4,77) eftir endurtekna 150 míkrogramma skammta, 2,98 (1,02; 4,93) eftir 300 míkrogramma skammta og 3,34 (0,86; 5,82) eftir 600 míkrogramma skammta. Af þessu leiðir að ekki er um að ræða tilhneigingu til hjartsláttaróreglu í tengslum við lengingu QT-bils við ráðlagða skammta eða við tvöfaldan ráðlagðan hámarksskammt. Ekkert benti til sambands milli þéttni og delta QT_c á því skammtabili sem var metið.

Eins og sýnt var fram á hjá 605 sjúklingum með langvinna lungnateppu í 26 vikna tvíblindri, III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu, var enginn klínískt mikilvægur munur á tíðni hjartsláttaróreglu samkvæmt sólarhringskráningu í upphafi og allt að þrisvar sinnum á 26 vikna meðferðartímabilinu, milli sjúklinga sem fengu meðferð með ráðlögðum skömmtum af Onbrez Breezhaler og sjúklinga sem fengu lyfleysu eða meðferð með tiotropíumi.

Verkun og öryggi

Meðan á klínískri þróun stóð voru gerðar slembaðar samanburðarrannsóknir hjá sjúklingum með klíníska greiningu á langvinnri lungnateppu, ein 12 vikna, tvær sex mánaða (önnur þeirra var lengd í eitt ár til þess að meta öryggi og þol) og ein sem stóð í eitt ár. Í þessum rannsóknum voru gerðar mælingar á lungnastarfsemi og heilbrigðisþáttum svo sem mæði, versnun og heilsutengdum lífsgæðum.

Lungnastarfsemi

Gjöf Onbrez Breezhaler einu sinni á sólarhring, í 150 míkrogramma og 300 míkrogramma skömmtum, leiddi til klínískt mikilvægs bata á lungnastarfsemi. Við 12 vikna aðalendapunktinn (24 klst. lággildi FEV₁) leiddi 150 míkrogramma skammturinn til 130-180 ml aukningar samanborið við lyfleysu (p<0,001) og 60 ml aukningar samanborið við 50 míkrogrömm af salmeteroli tvisvar á sólarhring (p<0,001). 300 míkrogramma skammtinum leiddi til 170-180 ml aukningar samanborið við lyfleysu (p<0,001) og 100 ml aukningar í samanburði við 12 míkrogrömm af formoteroli tvisvar sinnum á sólarhring (p<0,001). Báðir skammtarnir leiddu til 40-50 ml aukningar umfram upplýst (open-label) tiotropium 18 míkrogrömm einu sinni á sólarhring (150 míkrogrömm, p=0,004; 300 míkrogrömm, p=0,01). Berkjuvíkkandi áhrif Onbrez Breezhaler héldust allan sólarhringinn, frá fyrsta skammti og út eins árs meðferðartímabilið án þess að svörun við lyfinu minnkaði (tachyphylaxis).

Ávinningur með tilliti til einkenna

Af báðum skammtastærðum náðist tölfræðilega marktækur, árangur við að draga úr einkennum umfram lyfleysu, hvað varðar mæði og heilbrigði (samkvæmt TDI mati [Transitional Dyspnoea Index] og SGRQ [St. George's Respiratory Questionnaire], tilgreint í sömu röð). Styrkur svörunarinnar var almennt meiri en kemur fram með virkum samanburðarefnum (tafla 2). Auk þess þurftu sjúklingar sem fengu meðferð með Onbrez Breezhaler marktækt minni bráðalyf, áttu fleiri sólarhringa þar sem ekki var þörf á að nota bráðalyf samanborið við þá sem fengu lyfleysu og höfðu marktækt herra hlutfall sólarhringa án einkenna að degi til.

Samantekt á greiningum á virkni yfir 6 mánaða meðferðartímabil sýndi að tíðni versnana langvinnrar lungnateppu var tölfræðilega marktækt lægri en fyrir lyfleysu. Samanburður milli meðferðar og lyfleysu sýndi tíðnihlutföllin 0,68 (95% CI [0,47; 0,98]; p-gildi 0,036) fyrir 150 míkrogrömm og 0,74 (95% CI [0,56; 0,96]; p-gildi 0,026) fyrir 300 míkrogrömm.

Takmörkuð reynsla er af meðferð hjá einstaklingum af afrískum uppruna.

Tafla 2 Minnkun einkenna eftir 6 mánaða meðferð

Meðferð Skammtur (míkrogrömm)	Indacaterol 150 einu sinni á sólarhring	Indacaterol 300 einu sinni á sólarhring	Tiotropium 18 einu sinni á sólarhring	Salmeterol 50 tvisvar á sólarhring	Formoterol 12 tvisvar á sólarhring	Lyfleysa
Hundraðshlutfall sjúklinga sem náðu MCID TDI†	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Hundraðshlutfall sjúklinga sem náðu MCID SGRQ†	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Fækkun skammta/sólarhring af bráðalyfi frá upphafi rannsóknar	1.3 ^a 1.5 ^b	1.6 ^b	1.0 ^b	1.2 ^a	e/m	0.3 ^a 0.4 ^b
Hundraðshlutfall daga án notkunar bráðalyfs	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	e/m	42 ^a 42 ^b

Rannsókn með ^a: indacateroli 150 míkrogrömmum, salmeteroli og lyfleysu; ^b: indacateroli 150 og 300 míkrogrömmum, tiotropiumi og lyfleysu; ^c: indacateroli 300 míkrogrömmum, formoteroli og lyfleysu

† MCID = klínískt mikilvægur lágmarksmunur (minimal clinically important difference) ($\geq 1\%$ breyting á TDI, $\geq 4\%$ breyting á SGRQ)

e/m= ekki metið eftir sex mánuði

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Onbrez Breezhaler hjá öllum undirhópum barna við langvinnri lungnateppu (COPD) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörð

Indacaterol er hendin sameind með R-skipan.

Upplýsingar um lyfjahlvörð eru fengnar úr fjölda klínískra rannsókna, frá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með langvinna lungnateppu.

Frásög

Miðgildi þess tíma sem tekur að ná hámarksþéttni indacaterols í sermi var um það bil 15 mín. eftir gjöf staks skammts og endurtekinna skammta til innöndunar. Almenn útsetning fyrir indacateroli jókst með stærri skömmtum (frá 150 míkrogrömmum í 600 míkrogrömm) í réttu hlutfalli við skammta. Heildaraðgengi indacaterols eftir skammt til innöndunar var að meðaltali 43% til 45%. Almenn útsetning er afleiðing af frásogi lyfsins bæði í lungum og meltingarvegi; um 75% af almennri útsetningu var vegna frásogs í lungum og um 25% vegna frásogs í meltingarvegi.

Þéttni indacaterols í sermi jókst með endurtekinni notkun einu sinni á sólarhring. Jafnvægi náðist innan 12 til 14 daga. Uppsöfnunarhlutfall indacaterols, þ.e. AUC á 24 klst. skammtabili á 14. degi borið saman við AUC á 1. degi, var að meðaltali á bilinu 2,9 til 3,5 eftir innöndun skammta á bilinu 150 míkrogrömm til 600 míkrogrömm, einu sinni á sólarhring.

Dreifing

Eftir innrennsli í bláæð var dreifingarrúmmál indacaterols á síðasta stigi brotthvarfsins 2557 lítrar sem sýnir víðtæka dreifingu. Próteinbinding í sermi og plasma manna *in vitro* var 94,1-95,3% og 95,1-96,2%, í hvoru tilviki fyrir sig.

Umbrot

Eftir inntöku geislamerkts indacaterols í rannsókn á frásogi dreifingu, umbrotum og útskilnaði, hjá mönnum, var óbreytt indacaterol aðalefnið í sermi eða alls um þriðji hluti lyfjatengds AUC á 24 klst. tímabili. Hydroxýltengd afleiða var mest áberandi umbrotsefnið í sermi. Fenól O-glúkúróníð indacaterols og hýdroxýltengt indacaterol voru einnig áberandi umbrotsefni. Fjölhverfa (diastereomer), hýdroxýltengdu afleiðunnar, N-glúkúróníð af indacateroli og C- og N-alkýlsvipt efnasambönd voru einnig meðal þeirra umbrotsefna sem greindust.

In vitro rannsóknir sýndu að UGT1A1 er eina UGT isoformið sem veldur umbroti indacaterols yfir í fenól O-glúkúróníð. Oxanleg umbrotsefni fundust í ræktunum með raðbrigða CYP1A1, CYP2D6 og CYP3A4. CYP3A4 er talið vera aðalísóensímið sem veldur hýdroxýltengingu indacaterols. *In vitro* rannsóknir sýndu einnig að indacaterol er hvarfefni með litla sækni í P-gp útflæðisdæluna.

Brotthvarf

Í klínískum rannsóknum þar sem m.a. var safnað þvagi, var magn indacaterols sem skildist út á óbreyttu formi í þvagi yfirleitt minna en 2% af skammtinum. Úthreinsun indacaterols um nýru var að meðaltali 0,46 til 1,20 lítrar/klst. Þegar það er borið saman við úthreinsun indacaterols úr sermi sem er 23,3 lítrar/klst. er greinilegt að úthreinsun um nýru er aðeins lítill þáttur (um 2 til 5% af úthreinsun úr blóði) í brotthvarfi indacaterols í blóði.

Í rannsókn á frásogi dreifingu, umbrotum og útskilnaði, hjá mönnum, þar sem indacaterol var gefið til inntöku, var útskilnaður í saur meiri en útskilnaður í þvagi. Indacaterol skildist út í saur hjá mönnum á óbreyttu formi (54% af skammtinum) og í minna magni sem hýdroxýltengd indacaterol umbrotsefni (23% af skammtinum). Massajafnvægi var fullkomið, en $\geq 90\%$ af skammtinum kom fram í saur.

Þéttni indacaterol í sermi minnkaði í mörgum fösum og var endanlegur helmingunartími að meðaltali á bilinu 45,5 til 126 klukkustundir. Virkur helmingunartími, reiknaður út frá uppsöfnun indacaterols eftir endurtekna skammta var á bilinu 40 til 52 klukkustundir, en það er í samræmi við þann tíma sem tekur að ná jafnvægi sem er um það bil 12-14 dagar.

Sérstakir sjúklingahópar

Greining á lyfjahvörfum hjá mismunandi hópum sýndi að aldur (hjá fullorðnum allt að 88 ára), kyn, þyngd (32-168 kg) og kynþáttur hafa engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf indacaterols. Greiningin benti ekki til neins mismunar milli undirhópa af mismunandi kynþáttum.

Hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi komu hvorki fram mikilvægar breytingar á C_{max} eða AUC fyrir indacaterol, né munur á próteinbindingu milli einstaklinga með væga eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi og heilbrigðra einstaklinga. Rannsóknir hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið gerðar.

Þar sem heildarbrothvarf lyfsins úr líkamanum verður að mjög litlu leyti með þvagi, var ekki gerð rannsókn hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Áhrif á hjarta- og æðakerfi hunda, sem rekja má til beta₂-örvandi eiginleika indacaterols, voru m.a. hraðtaktur, hjartsláttaróregla og skemmdir á hjartavöðva. Væg erting í nefholi og barkakýli kom fram hjá nagdýrum. Öll þessi áhrif komu fram við útsetningu fyrir lyfinu sem er meiri en búast má við hjá mönnum.

Þrátt fyrir að indacaterol hafði ekki áhrif á almenna æxlunargetu í rannsókn á frjósemi hjá rottum þá kom fram fækkun á fjölda þungaðra afkvæma F_1 í rannsókn á þroska um og eftir fæðingu hjá rottum við útsetningu sem er 14 falt meiri en hjá mönnum á meðferð með Onbrez Breezhaler. Indacaterol hafði ekki eiturverkanir á fósturvísa og olli ekki vansköpunum hjá rottum og kaninum.

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeftni sýndu hvorki tilhneigingu til stökkbreytinga eða litningasundrunar. Krabbameinsvaldandi áhrif voru metin í tveggja ára rannsókn hjá rottum og sex mánaða rannsókn hjá erfðabreyttum músum. Aukin tíðni góðkynja vöðvahnúta í eggjastokkum og staðbundin offjölgun vöðvafurma í sléttum vöðva í eggjastokkum hjá rottum voru í samræmi við svipaðar niðurstöður fyrir aðra beta₂-adrenvirka örva. Ekkert kom fram hjá músum sem benti til krabbameinsvaldandi áhrifa. Almenn útsetning (AUC) hjá rottum og músum við þéttni þar sem ekki komu fram neinar aukaverkanir í rannsóknunum (NOAEL), var að minnsta kosti 7 falt og 49 falt meiri, í hvoru tilvikinu fyrir sig, en hjá mönnum sem fengu meðferð með 300 míkrogrömmum af Onbrez Breezhaler einu sinni á sólarhring.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Laktósamónóhýdrat

Hylkisskel

Gelatín

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í þynnuni til varnar gegn raka og takið aðeins úr henni rétt fyrir notkun.

6.5 Gerð fláts og innihald

Onbrez Breezhaler er stakskammta innöndunartæki. Tækið sjálft og lokið eru úr acrylonitril butadien styreni, þrýstihnaðar eru úr metyl metacrylat acrylonitril butadien styreni. Nálar og gormar eru úr ryðfríu stáli.

PA/ál/PVC - ál þynna sem inniheldur 10 hörð hylki.

Askja sem inniheldur 10 hylki og eitt Onbrez Breezhaler innöndunartæki.

Askja sem inniheldur 30 hylki og eitt Onbrez Breezhaler innöndunartæki.

Fjölþakning sem samanstendur af 2 öskjum (sem hvor inniheldur 30 hylki og 1 innöndunartæki).

Fjölþakning sem samanstendur af 3 öskjum (sem hver inniheldur 30 hylki og 1 innöndunartæki).


Fjölþakning sem samanstendur af 30 öskjum (sem hver inniheldur 10 hylki og 1 innöndunartæki).


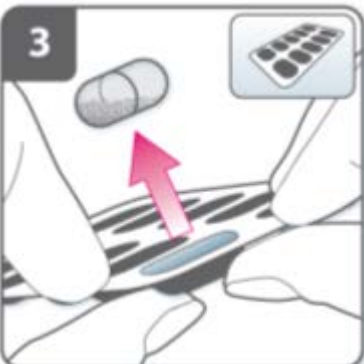
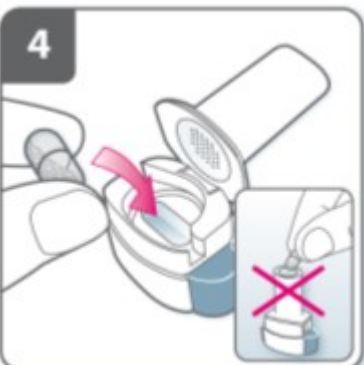

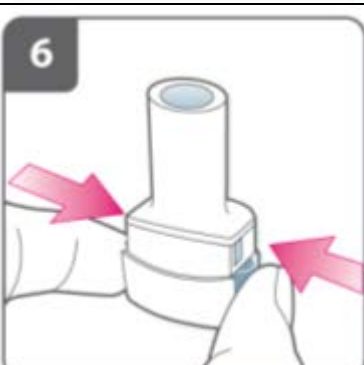
Ekki er víst að allar þakningastærðir séu markaðssettar.




6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun



Farga skal hverju innöndunartæki eftir 30 daga notkun.



Leiðbeiningar um meðhöndlun og notkun

	Dragðu hettuna af.
---	---------------------------

	<p>Opnaðu innöndunartækið: Haltu þétt um neðsta hluta innöndunartækisins og hallaðu munnstykkinu. Þetta opnar innöndunartækið.</p>
	<p>Taktu til hylkið. Rétt fyrir notkun skaltu taka eitt hylki úr þynnunni með þurrum höndum.</p>
	<p>Settu hylkið í: Settu hylkið í hylkishólfíð.</p> <p>Aldrei setja hylkið beint ofan í munnstykkið.</p>
	<p>Lokaðu innöndunartækinu: Lokaðu innöndunartækinu þangað til þú heyrir smell.</p>
	<p>Gataðu hylkið:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Haltu innöndunartækinu uppréttu þannig að munnstykkið vísi upp. • Gataðu hylkið með því að þrýsta samtímis þétt á báða hliðarhnappana. Gerðu þetta einungis einu sinni. • Þú ættir að heyra smell þegar hylkið gatast.

	<p>Slepptu hliðarhnöppunum alveg.</p>
	<p>Andaðu frá þér: Áður en þú setur munnstykkið í munninn, skaltu anda vel frá þér.</p> <p>Ekki blása inn í munnstykkið.</p>
	<p>Andaðu lyfinu að þér: Til að anda lyfinu djúpt niður í öndunarveginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Haltu innöndunartækinu eins og sýnt er á myndinni. Hliðarhnapparnir eiga að vísa til vinstri og hægri. Ekki þrýsta á hliðarhnappana. • Settu munnstykkið í munninn og umluktu það þétt með vörunum. • Andaðu hratt en stöðugt að þér og eins djúpt og þú getur.

	<p>Athugaðu: Þegar þú andar að þér gegnum innöndunartækið snýst hylkið í hólfinu og þú ættir að heyra þyt. Þú finnur sætt bragð þegar lyfið fer niður í lungun.</p> <p>Frekari upplýsingar Það getur komið fyrir að örlítill brot úr hylkinu fari í gegnum hlífina og inn í munninn. Ef þetta gerist gætir þú fundið fyrir þessum brotum á tungunni. Það er ekki skaðlegt að gleypa þessi brot eða anda þeim að sér. Líkurnar á því að hylkið brotni aukast ef hylkið er gatað oft en einu sinni fyrir slysi (skref 6).</p> <p>Ef þú heyrir ekki þyt: Það getur verið að hylkið sé fast í hylkishólfinu. Ef þetta gerist skaltu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opna innöndunartækið og losa hylkið varlega með því að slá létt á neðsta hluta innöndunartækisins. Ekki þrýsta á hliðarhnappana. <p>Andaðu lyfinu aftur að þér með því að endurtaka skref 8 og 9.</p>
	<p>Haltu niðri í þér andanum: Eftir að þú hefur andað að þér lyfinu skaltu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Halda niðri í þér andanum í að minnsta kosti 5-10 sekúndur eða eins lengi og þú getur með góðu móti á meðan þú tekur innöndunartækið úr munninum. • Anda síðan frá þér. • Opna innöndunartækið til að athuga hvort eitthvað duft sé eftir í hylkinu. <p>Ef duft er eftir í hylkinu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokaðu innöndunartækinu. • Endurtaktu skref 8, 9, 10 og 11. <p>Flestir geta tæmt hylkið með einni eða tveimur innöndunum.</p> <p>Frekari upplýsingar Sumir hósta stundum fljótlega eftir að hafa andað lyfinu að sér. Ekki hafa áhyggjur þótt þú hóstir stuttu eftir að hafa andað lyfinu að þér. Ef hylkið er tómt þá hefur þú fengið nóg af lyfi.</p>

	<p>Eftir að þú hefur notað lyfið:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opnaðu munnstykkið aftur, fjarlægðu tóma hylkið með því að hvolfa því úr hylkishólfinu. Settu tóma hylkið í ruslið. • Lokaðu innöndunartækinu og settu hettuna aftur á. <p>Ekki geyma hylkin í Onbrez Breezhaler innöndunartækinu.</p>
	<p>Merktu við á skammtastrimilinn: Á innanverðri pakkningunni er skammtastrimill. Merktu við í reit dagsins ef það hjálpar þér að muna hvenær þú átt að nota næsta skammt.</p>

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/593/006-010

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. nóvember 2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. september 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR STAKPAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Onbrez Breezhaler 150 mikrog innöndunarduft, hörð hylki
indacaterol

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur indacaterol maleat sem samsvarar 150 míkrogrömmum af indacateroli.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli) og gelatínu.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft, hörð hylki

10 hylki + 1 innöndunartæki

30 hylki + 1 innöndunartæki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ekki má gleypa hylkin.

Einungis til notkunar með innöndunartækinu sem fylgir í pakkningunni.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til innöndunar

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegu þynnunni til varnar gegn raka og takið ekki úr henni fyrir en rétt fyrir notkun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/593/001	10 hylki + 1 innöndunartæki
EU/1/09/593/002	30 hylki + 1 innöndunartæki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Onbrez Breezhaler 150

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Onbrez Breezhaler 150 mikrog innöndunarduft, hörð hylki
indacaterol

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur indacaterol maleat sem samsvarar 150 míkrogrömmum af indacateroli.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli) og gelatínu

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft, hörð hylki

Fjölþakning: 60 hylki (2 þakningar sem innihalda 30 hylki og 1 innöndunartæki).

Fjölþakning: 90 hylki (3 þakningar sem innihalda 30 hylki og 1 innöndunartæki).

Fjölþakning: 300 hylki (30 þakningar sem innihalda 10 hylki og 1 innöndunartæki).

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ekki má gleypa hylkin.

Einungis til notkunar með innöndunartækinu sem fylgir í þakningunni.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til innöndunar

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegu þynnunni til varnar gegn raka og takið ekki úr henni fyrir en rétt fyrir notkun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/593/003	60 hylki + 2 innöndunartæki
EU/1/09/593/004	90 hylki + 3 innöndunartæki
EU/1/09/593/005	300 hylki + 30 innöndunartæki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Onbrez Breezhaler 150

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
INNRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Onbrez Breezhaler 150 mikrog innöndunarduft, hörð hylki
indacaterol

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur indacaterol maleat sem samsvarar 150 míkrogrömmum af indacateroli.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli) og gelatínu.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft, hörð hylki

10 hylki og 1 innöndunartæki. Hluti af fjölpakkingu. Má ekki selja stakan.
30 hylki og 1 innöndunartæki. Hluti af fjölpakkingu. Má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ekki má gleypa hylkin.
Einungis til notkunar með innöndunartækinu sem fylgir í pakkingunni.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til innöndunar

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegu þynnunni til varnar gegn raka og takið ekki úr henni fyrir en rétt fyrir notkun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/593/003	60 hylki + 2 innöndunartæki
EU/1/09/593/004	90 hylki + 3 innöndunartæki
EU/1/09/593/005	300 hylki + 30 innöndunartæki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Onbrez Breezhaler 150

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRA LOK YTRI ÖSKJU STAKPAKKNINGAR OG INNRI ÖSKJU FJÖLPAKKNINGA

1. ANNAD

Sjá upplýsingar um hvernig nota á lyfið í fylgiseðli.

Upphafsdagur

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Onbrez Breezhaler 150 mikrog innöndunarduft, hörð hylki
indacaterol

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Einungis til innöndunar. Má ekki gleypa.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR STAKPAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Onbrez Breezhaler 300 mikrog innöndunarduft, hörð hylki
indacaterol

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur indacaterol maleat sem samsvarar 300 míkrogrömmum af indacateroli.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli) og gelatínu.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft, hörð hylki

10 hylki + 1 innöndunartæki

30 hylki + 1 innöndunartæki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ekki má gleypa hylkin.

Einungis til notkunar með innöndunartækinu sem fylgir í pakkningunni.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til innöndunar

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegu þynnunni til varnar gegn raka og takið ekki úr henni fyrir en rétt fyrir notkun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/593/006

10 hylki + 1 innöndunartæki

EU/1/09/593/007

30 hylki + 1 innöndunartæki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Onbrez Breezhaler 300

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Onbrez Breezhaler 300 mikrog innöndunarduft, hörð hylki
indacaterol

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur indacaterol maleat sem samsvarar 300 míkrogrömmum af indacateroli.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli) og gelatínu

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft, hörð hylki

Fjölþakning: 60 hylki (2 þakningar sem innihalda 30 hylki og 1 innöndunartæki).

Fjölþakning: 90 hylki (3 þakningar sem innihalda 30 hylki og 1 innöndunartæki).

Fjölþakning: 300 hylki (30 þakningar sem innihalda 10 hylki og 1 innöndunartæki).

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ekki má gleypa hylkin.

Einungis til notkunar með innöndunartækinu sem fylgir í þakningunni.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til innöndunar

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegu þynnunni til varnar gegn raka og takið ekki úr henni fyrir en rétt fyrir notkun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/593/008	60 hylki + 2 innöndunartæki
EU/1/09/593/009	90 hylki + 3 innöndunartæki
EU/1/09/593/010	300 hylki + 30 innöndunartæki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Onbrez Breezhaler 300

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
INNRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Onbrez Breezhaler 300 mikrog innöndunarduft, hörð hylki
indacaterol

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur indacaterol maleat sem samsvarar 300 míkrogrömmum af indacateroli.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli) og gelatínu.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft, hörð hylki

10 hylki og 1 innöndunartæki. Hluti af fjölpakkingu. Má ekki selja stakan.
30 hylki og 1 innöndunartæki. Hluti af fjölpakkingu. Má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ekki má gleypa hylkin.
Einungis til notkunar með innöndunartækinu sem fylgir í pakkingunni.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til innöndunar

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegu þynnunni til varnar gegn raka og takið ekki úr henni fyrir en rétt fyrir notkun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/593/008	60 hylki + 2 innöndunartæki
EU/1/09/593/009	90 hylki + 3 innöndunartæki
EU/1/09/593/010	300 hylki + 30 innöndunartæki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Onbrez Breezhaler 300

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRA LOK YTRI ÖSKJU STAKPAKKNINGAR OG INNRI ÖSKJU FJÖLPAKKNINGA

1. ANNAD

Sjá upplýsingar um hvernig nota á lyfið í fylgiseðli.

Upphafsdagur

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Onbrez Breezhaler 300 mikrog innöndunarduft, hörð hylki
indacaterol

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Einungis til innöndunar. Má ekki gleypa.

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Onbrez Breezhaler 150 míkrógrömm innöndunarduft, hörð hylki Onbrez Breezhaler 300 míkrógrömm innöndunarduft, hörð hylki indacaterol

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Onbrez Breezhaler og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Onbrez Breezhaler
3. Hvernig nota á Onbrez Breezhaler
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Onbrez Breezhaler
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Onbrez Breezhaler og við hverju það er notað

Hvað Onbrez Breezhaler er

Onbrez Breezhaler inniheldur virka efnið indacaterol sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast berkjuvíkkandi lyf. Þegar því er andað að sér slakar það á vöðvum í veggjum grönnu loftveganna í lungunum. Þetta aðstoðar við að opna öndunarveginn og auðveldar við að koma loftinu inn og út.

Til hvers Onbrez Breezhaler er notað

Onbrez Breezhaler er notað til að auðvelda öndun hjá fullorðnum sjúklingum sem eiga í erfiðleikum með öndun vegna lungnasjúkdóms sem kallast langvinn lungnateppa. Þegar um langvinna lungnateppu er að ræða herpast vöðvarnir umhverfis öndunarveginn. Það gerir öndun erfiðari. Lyfið slakar á þessum vöðvum í lungunum og auðveldar þannig loftinu að komast inn og út úr lungunum.

2. Áður en byrjað er að nota Onbrez Breezhaler

Ekki má nota Onbrez Breezhaler

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir indacateroli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Onbrez Breezhaler er notað

- ef þú ert með astma (því þá mátt þú ekki nota Onbrez Breezhaler).
- ef þú ert með hjartasjúkdóma.
- ef þú ert með flogaveiki.
- ef þú ert með skjaldkirtilssjúkdóm (ofstarfsemi í skjaldkirtli).
- ef þú ert með sykursýki.

Meðan á meðferð með Onbrez Breezhaler stendur

- **Hættu að nota lyfið og segðu læknum strax frá því** ef þú færð þyngsli fyrir brjósti, hósta, önglhjóð eða mæði strax eftir að hafa notað lyfið. Þetta geta verið einkenni ástands sem kallast berkjukrampar.
- **Segðu læknum strax frá því** ef ekki dregur úr einkennum langvinnrar lungnateppu (mæði, önglhjóð, hósti) eða þau versna.

Börn og unglingar

Onbrez Breezhaler **má ekki** nota handa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Onbrez Breezhaler

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Segðu læknum sérstaklega frá því ef þú notar:

- lyf við öndunarerfiðleikum sem líkjast Onbrez Breezhaler (þ.e. lyf svo sem salmeterol og formoterol). Þú getur verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir.
- lyf sem kallast beta blokkar sem eru notuð við háum blóðþrýstingi og sumum hjartasjúkdómum (svo sem propranolol) eða við augnsjúkdómi sem kallast gláka (svo sem timolol).
- lyf sem draga úr magni kalíums í blóði. Þetta eru:
 - sterar (t.d. prednisolon),
 - þvagræsilyf (þjúgtöflur) notuð við háum blóðþrýstingi, svo sem hýdróklórtíazíð,
 - lyf við öndunarerfiðleikum, svo sem teofyllin.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Þú mátt ekki nota Onbrez Breezhaler nema lækinn ráðleggi þér að gera það.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Onbrez Breezhaler hafi áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla.

Onbrez Breezhaler inniheldur laktósa (mjólkursykur)

Lyfið inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Onbrez Breezhaler

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtur sem á að nota af Onbrez Breezhaler

- Venjulegur skammtur er innihald eins hylkis til innöndunar á hverjum degi. Verið getur að lækinn segi þér að nota 150 míkrógramma hylki eða 300 míkrógramma hylki eftir ástandi þínu og hvernig þú svarar meðferðinni. Ekki nota meira en lækinn segir til um.
- Notaðu innöndunartækið á sama tíma á hverjum degi. Áhrifin vara í 24 klukkustundir. Þetta tryggir að það sé alltaf nóg af lyfi í líkamanum til að auðvelda þér að anda yfir daginn og nóttina. Það hjálpar þér einnig að muna eftir að nota það.

Hvernig nota á Onbrez Breezhaler

- Í pakkningunni eru innöndunartæki og hylki (í þynnu) sem innihalda lyfið á formi innöndunardufts. Onbrez Breezhaler innöndunartækið gerir þér kleift að anda að þér lyfinu úr hylkjunum.
- Notaðu hylkin einungis með innöndunartækinu sem fylgir í pakkningunni (Onbrez Breezhaler innöndunartæki). Hylkin eiga að vera í þynnunni þar til þú þarft að nota þau.
- Þegar þú byrjar á nýrri pakkningu skaltu nota nýja Onbrez Breezhaler innöndunartækið sem fylgir með pakkningunni.
- Farga skal hverju innöndunartæki eftir 30 daga notkun.
- Ekki má gleypa hylkin.
- **Lestu leiðbeiningarnar aftast í fylgiseðlinum til að fá nánari upplýsingar um hvernig á að nota innöndunartækið.**

Ef notaður er stærri skammtur af Onbrez Breezhaler en mælt er fyrir um

Ef þú hefur andað að þér of miklu af Onbrez Breezhaler eða ef einhver annar hefur notað hylkin þín skaltu tafarlaust láta lækinn vita eða fara á næstu bráðamóttöku. Sýndu Onbrez Breezhaler pakkninguna. Þörf getur verið á læknishjálpi. Þú gætir fundið fyrir hraðari hjartslætti en venjulega eða þú gætir fengið höfuðverk, fundið fyrir syfju, ógleði eða þurft að kasta upp.

Ef gleymist að nota Onbrez Breezhaler

Ef þú gleymir skammti skaltu anda að þér einum skammti á venjulegum tíma daginn eftir. Ekki á að anda að sér tvöföldum skammti til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Lengd meðferðar með Onbrez Breezhaler

- Haltu áfram að nota Onbrez Breezhaler eins lengi og lækinn segir til um.
- Langvinn lungnateppa er langvinnur sjúkdómur svo að þú skalt nota Onbrez Breezhaler á **hverjum degi** en ekki einungis þegar þú færð öndunarerfiðleika eða önnur einkenni langvinnrar lungnateppu.

Ef þú hefur spurningar um hversu lengi meðferðin með Onbrez Breezhaler á að standa, skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar. Segðu læknum strax frá því

- ef þú færð herpingsverk fyrir brjóstið (algengar).
- ef þú færð of háan blóðsykur (sykursýki). Þú finnur fyrir þreytu, miklum þorsta og hungri (án þess að þyngjast) og þú þarft að pissa meira en venjulega (algengar).
- ef þú færð óreglulegan hjartslátt (sjaldgæfar).
- ef þú færð einkenni ofnæmisviðbragða, svo sem útbrot, kláða, ofsakláða, öndunarerfiðleika eða kyngingarerfiðleika, svima (sjaldgæfar).
- ef þú færð öndunarerfiðleika ásamt hvæsandi öndun eða hósta (sjaldgæfar).

Aðrar aukaverkanir geta verið:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- einkenni sem líkjast kvefi. Þú getur fengið öll eða flest eftirfarandi einkenna: hálsærindi, nefrennsli, nefstíflu, hnerra, hósta og höfuðverk.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þrýstingur eða verkur í kinnnum og enni (ennis- og kinnholubólga)
- nefrennsli

- hósti
- hálssærindi
- höfuðverkur
- svimi
- hjartsláttarónot
- vöðvakrampar
- þroti á höndum, ökklum og fótum (bjúgur)
- kláði/útbrot
- brjóstverkur
- verkur í vöðvum, beinum eða liðum

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- hraður hjartsláttur
- dofi eða náladofi
- vöðvaverkur

Sumir fá stundum hósta fljótlega eftir að hafa andað lyfinu að sér. Hósti er mjög algengt einkenni langvinnrar lungnateppu. Ekki hafa áhyggjur þótt þú hóstir stuttu eftir að hafa andað lyfinu að þér. Skoðaðu innöndunartækið til að kanna hvort hylkið er tómt og að þú hafir fengið fullan skammt. Ef hylkið er tómt er engin ástæða til að hafa áhyggjur. Ef hylkið er ekki tómt skaltu anda lyfinu aftur að þér samkvæmt leiðbeiningum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Onbrez Breezhaler

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og takið ekki úr pakkningunni fyrr en rétt fyrir notkun.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við að pakkningin sé skemmd eða hún ber þess merki að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Onbrez Breezhaler inniheldur

- Hvert Onbrez Breezhaler 150 míkrógramma hylki inniheldur 150 míkrógrömm indacaterol sem indacaterol maleat. Önnur innihaldsefni eru laktósi og hylkið er úr gelatínu.
- Hvert Onbrez Breezhaler 300 míkrógramma hylki inniheldur 300 míkrógrömm indacaterol sem indacaterol maleat. Önnur innihaldsefni eru laktósi og hylkið er úr gelatínu.

Lýsing á útliti Onbrez Breezhaler og pakkningastærðir

Í pakkningunni er innöndunartæki ásamt hylkjum í þynnu. Hylkin eru gegnsæ (glær) og innihalda hvítt duft.

- Onbrez Breezhaler 150 míkrogramma hylki eru með vörunúmerið „**IDL 150**“ áprentað með **svörtu** fyrir ofan **svart** strik og firmamerkið (ℒ) áprentað með **svörtu** fyrir neðan **svarta** strikið.
- Onbrez Breezhaler 300 míkrogramma hylki eru með vörunúmerið „**IDL 300**“ áprentað með **bláu** fyrir ofan **blátt** strik og firmamerkið (ℒ) áprentað með **bláu** fyrir neðan **bláa** strikið.

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fánlegar:

Askja með 10 hylkjum og 1 innöndunartæki.

Askja með 30 hylkjum og 1 innöndunartæki.

Fjölþakking með 2 þakkingum (sem hvor inniheldur 30 hylki og 1 innöndunartæki).

Fjölþakking með 3 þakkingum (sem hver inniheldur 30 hylki og 1 innöndunartæki).

Fjölþakking með 30 þakkingum (sem hver inniheldur 10 hylki og 1 innöndunartæki).

Ekki er víst að allar þakkingastærðir og styrkleikar séu markaðssettir.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

NOTKUNARLEIÐBEINGAR FYRIR ONBRESZ BREEZHALER INNÖNDUNARTÆKI

Lestu eftirfarandi leiðbeiningar vandlega til að læra hvernig á að nota og hugsa um Onbrez Breezhaler innöndunartækið.

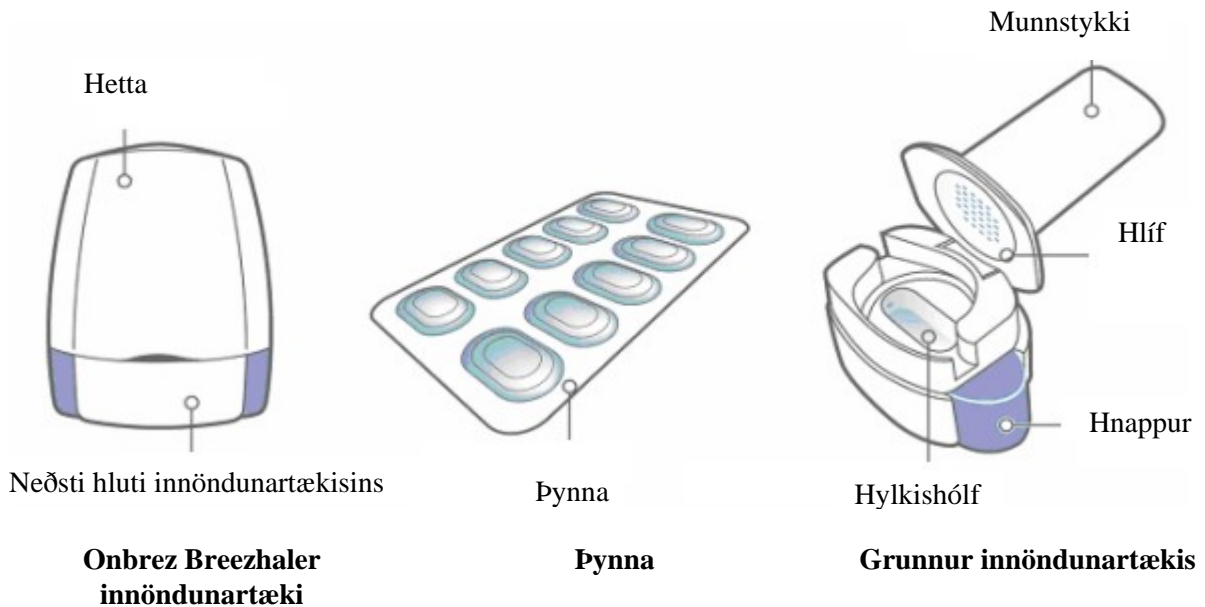
- **Notaðu einungis Onbrez Breezhaler innöndunartækið sem fylgir í pakkningunni.** Ekki nota Onbrez Breezhaler hylki með öðru innöndunartæki og ekki nota Onbrez Breezhaler innöndunartækið með öðrum lyfjum í hylkjum.
- Þegar þú byrjar á nýrri pakkningu skaltu einungis nota nýja Onbrez Breezhaler innöndunartækið sem fylgir í pakkningunni.
- Fargaðu innöndunartækinu eftir 30 daga notkun.
- Leitaðu ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf og innöndunartæki sem ekki þarf að nota lengur.
- **Ekki gleypa hylkin.** Duftið í hylkjunum er til innöndunar.

Onbrez Breezhaler pakkningin:

Hver Onbrez Breezhaler pakkning inniheldur:

- eitt Onbrez Breezhaler innöndunartæki
- eina eða fleiri þynnur sem innihalda Onbrez Breezhaler hylki til að nota með innöndunartækinu.

Onbrez Breezhaler innöndunartæki gerir þér kleift að anda að þér lyfinu sem er í Onbrez Breezhaler hylkjunum.



Hvernig nota á innöndunartækið

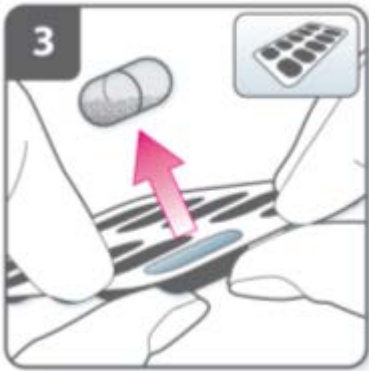


Dragðu hettuna af.



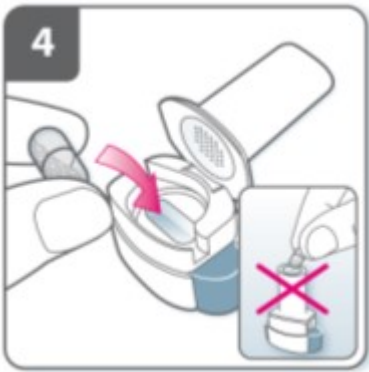
Opnaðu innöndunartækið:

Haltu þétt um neðsta hluta innöndunartækisins og hallaðu munnstykkinu. Þetta opnar innöndunartækið.



Taktu til hylkið.

Rétt fyrir notkun skaltu taka eitt hylki úr þynnunni með þurrum höndum.



Settu hylkið í:

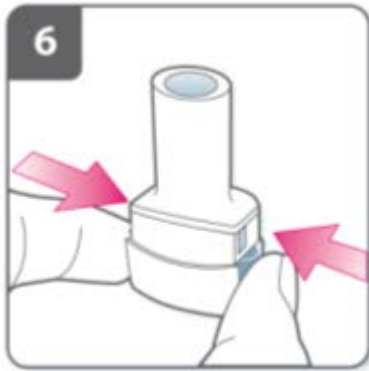
Settu hylkið í hylkishólfið.

Aldrei setja hylkið beint ofan í munnstykkið.



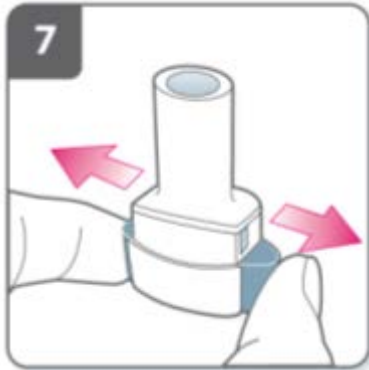
Lokaðu innöndunartækinu:

Lokaðu innöndunartækinu þangað til þú heyrir smell.

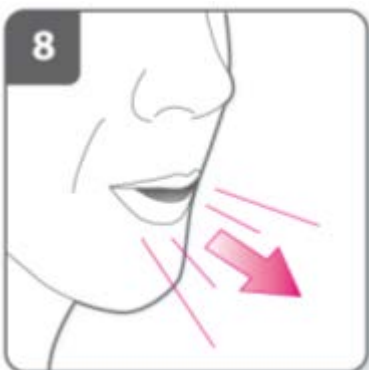


Gataðu hylkið:

- Haltu innöndunartækinu uppréttu þannig að munnstykkið vísi upp.
- Gataðu hylkið með því að þrýsta samtímis þétt á báða hliðarhnappana. **Gerðu þetta einungis einu sinni.**
- Þú ættir að heyra smell þegar hylkið gatast.



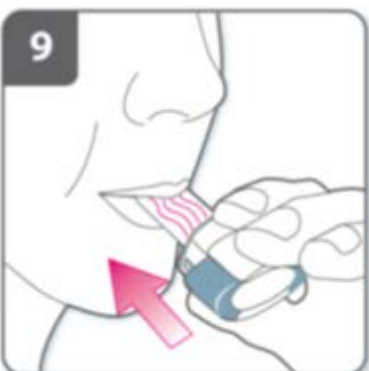
Slepptu hliðarhnöppunum alveg.



Andaðu frá þér:

Áður en þú setur munnstykkið í munninn, skaltu anda vel frá þér.

Ekki blása inn í munnstykkið.



Andaðu lyfinu að þér:

Til að anda lyfinu djúpt niður í öndunarveginn:

- Haltu innöndunartækinu eins og sýnt er á myndinni. Hliðarhnapparnir eiga að vísa til vinstri og hægri. Ekki þrýsta á hliðarhnappana.
- Settu munnstykkið í munninn og umluktu það þétt með vörunum.
- Andaðu hratt en stöðugt að þér og eins djúpt og þú getur.



Athugaðu:

Þegar þú andar að þér gegnum innöndunartækið snýst hylkið í hólfinu og þú ættir að heyra þyt. Þú finnur sætt bragð þegar lyfið fer niður í lungun.

Frekari upplýsingar

Það getur komið fyrir að örlítill brot úr hylkinu fari í gegnum hlífina og inn í munninn. Ef þetta gerist gætir þú fundið fyrir þessum brotum á tungunni. Það er ekki skaðlegt að gleypa þessi brot eða anda þeim að sér. Líkurnar á því að hylkið brotni aukast ef hylkið er gatað oftar en einu sinni fyrir slýsni (skref 6).

Ef þú heyrir ekki þyt:

Það getur verið að hylkið sé fast í hylkishólfinu. Ef þetta gerist skaltu:

- Opna innöndunartækið og losa hylkið varlega með því að slá létt á neðsta hluta innöndunartækisins. Ekki þrýsta á hliðarhnappana.
- Andaðu lyfinu aftur að þér með því að endurtaka skref 8 og 9.



Haltu niðri í þér andanum:

Eftir að þú hefur andað að þér lyfinu skaltu:

- Halda niðri í þér andanum í að minnsta kosti 5-10 sekúndur eða eins lengi og þú getur með góðu móti á meðan þú tekur innöndunartækið úr munninum.
- Anda síðan frá þér.
- Opna innöndunartækið til að athuga hvort eitthvað duft sé eftir í hylkinu.

Ef duft er eftir í hylkinu:

- Lokaðu innöndunartækinu.
- Endurtaktu skref 8, 9, 10 og 11.

Flestir geta tæmt hylkið með einni eða tveimur innöndunum.

Frekari upplýsingar

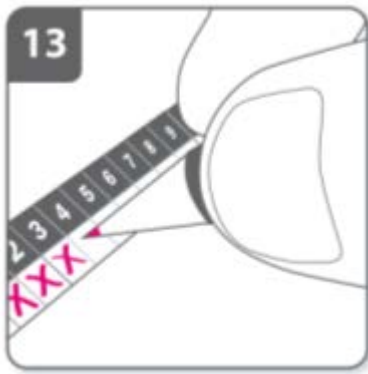
Sumir hósta stundum fljótlega eftir að hafa andað lyfinu að sér. Ekki hafa áhyggjur þótt þú hóstir stuttu eftir að hafa andað lyfinu að þér. Ef hylkið er tómt þá hefur þú fengið nóg af lyfi.



Eftir að þú hefur notað lyfið:

- Opnaðu munnstykkið aftur, fjarlægðu tóma hylkið með því að hvolfa því úr hylkishólfinu. Settu tóma hylkið í ruslið.
- Lokaðu innöndunartækinu og settu hettuna aftur á.

Ekki geyma hylkin í Onbrez Breezhaler innöndunartækinu.



Merktu við á skammtastrimilinn:

Á innanverðri pakkningunni er skammtastrimill. Merktu við í reit dagsins ef það hjálpar þér að muna hvenær þú átt að nota næsta skammt.

MUNDU:

- **Ekki gleypa Onbrez Breezhaler hylkin.**
- **Notaðu einungis Onbrez Breezhaler innöndunartækið sem fylgir í pakkningunni.**
- Onbrez Breezhaler hylki á alltaf að geyma í þynnunni og einungis má taka þau úr henni rétt fyrir notkun.
- Settu aldrei Onbrez Breezhaler hylki beint ofan í munnstykki Onbrez Breezhaler innöndunartækisins.
- Ekki þrýsta á hliðarhnappana oftar en einu sinni.
- Þú mátt aldrei blása í munnstykki Onbrez Breezhaler innöndunartækisins.
- Losaðu alltaf hliðarhnappana fyrir innöndun.
- Þú mátt aldrei þvo Onbrez Breezhaler innöndunartækið með vatni. Haltu því þurru. Sjá „Hvernig hreinsa á innöndunartækið“.
- Þú mátt aldrei taka Onbrez Breezhaler innöndunartækið í sundur.
- Notaðu alltaf nýja Onbrez Breezhaler innöndunartækið sem fylgir með nýju pakkningunni. Fargaðu innöndunartækinu eftir 30 daga notkun.
- Ekki geyma hylkin í Onbrez Breezhaler innöndunartækinu.
- Geymdu alltaf Onbrez Breezhaler innöndunartækið og hylkin á þurrum stað.

Hreinsun innöndunartækisins

Hreinsaðu innöndunartækið einu sinni í viku.

- Strjúktu munnstykkið að innan og utan með hreinum, þurrum, rykfríum klút til að fjarlægja leifar af dufti.
- Ekki þvo innöndunartækið með vatni. Haltu því þurru.
- Ekki taka innöndunartækið í sundur.