VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ultibro Breezhaler 85 míkrógrömm/43 míkrógrömm innöndunarduft, hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 143 míkrógrömm af indacaterol maleati sem samsvarar 110 míkrógrömmum af indacateroli og 63 míkrógrömm af glycopyrronium brómíði sem samsvarar 50 míkrógrömmum af glycopyrronium.

Hver skammtur sem er gefinn (skammturinn sem kemur úr munnstykki innöndunartækisins) inniheldur 110 míkrógrömm af indacaterol maleati sem samsvarar 85 míkrógrömmum af indacateroli og 54 míkrógrömm af glycopyrronium brómíði, sem samsvarar 43 míkrógrömmum af glycopyrronium.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 23,5 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innöndunarduft, hart hylki (innöndunarduft).

Hylki með gegnsærri gulri hettu og náttúrulegum gegnsæjum bol, sem innihalda hvítt eða því sem næst hvítt duft, með kóða lyfsins „IGP110.50“ áprentuðum með bláu neðan við tvær bláar rendur á bolnum og merki fyrirtækisins (⏻) áprentuðu með svörtu á hettunni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ultibro Breezhaler er ætlað til berkjuvíkkandi viðhaldsmeðferðar til að draga úr einkennum hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna lungnateppu (LLT).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er innöndun innihalds eins hylkis einu sinni á sólarhring, með því að nota Ultibro Breezhaler innöndunartækið.

Ráðlagt er að nota Ultibro Breezhaler á sama tíma dags á hverjum degi. Ef skammtur gleymist á að nota næsta skammt eins fljótt og hægt er sama daginn. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að nota ekki fleiri en einn skammt á sólarhring.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir
Nota má Ultibro Breezhaler í ráðlögðum skömmtum hjá öldruðum sjúklingum (75 ára og eldri).

Skert nýrnastarfsemi
Nota má ráðlagða skammta af Ultibro Breezhaler hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa á skilunarmeðferð að halda skal einungis nota það ef ætlaður ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Nota má ráðlagða skammta af Ultibro Breezhaler hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi. Engin gögn eru fyrirliggjandi um notkun Ultibro Breezhaler hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi, og skal því gæta varúðar hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Börn
Notkun Ultibro Breezhaler á ekki við hjá börnum (yngri en 18 ára) við langvinnri lungnateppu (LLT). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Ultibro Breezhaler hjá börnum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Einungis til innöndunar. Ekki má gleypa hylkin.

Hylkin má aðeins nota með Ultibro Breezhaler innöndunartækinu (sjá kafla 6.6). Nota skal innöndunartækið sem fylgir í hvert skipti sem lyfinu er ávísað.

Leiðbeina skal sjúklingum um rétta notkun lyfsins. Ef öndun batnar ekki hjá sjúklingum á að spyrja þá hvort þeir gleypi lyfið í stað þess að anda því inn.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ultibro Breezhaler má ekki nota samhliða lyfjum sem innihalda aðra langvirka beta-adrenvirka örva eða langvirka múskarínviðtakablokka, en það eru lyfjaflokkarnir sem innihaldsefni Ultibro Breezhaler tilheyra (sjá kafla 4.5).

Astmi

Ultibro Breezhaler á ekki að nota við astma þar sem upplýsingar um þessa ábendingu liggja ekki fyrir.

Notkun langvirkra beta$_2$-adrenvirkra-örva við astma getur aukið hættuna á alvarlegum astmatengdum aukaverkunum, þar með talið dauðsföllum sem tengjast astma.

Ekki til notkunar í bráðatilvikum

Ultibro Breezhaler er ekki ætlað til meðferðar við bráðum berkjukrampaköstum.

Ofnæmi

Greint hefur verið frá bráðum ofnæmisviðbrögðum eftir notkun indacaterols eða glycopyrroniums, sem eru virku efnin í Ultibro Breezhaler. Ef einkenni sem benda til ofnæmisviðbragða koma fram, einkum ofnæmisbjúgur (öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, þroti í tungu, vörum og andliti), ofsakláði eða húðútbrot, skal hætta strax meðferð og hefja aðra meðferð í staðinn.

Berkjukrampi vegna öfugra áhrifa (paradoxical)

Gjöf Ultibro Breezhaler getur valdið berkjukrampa vegna öfugra áhrifa, sem getur verið lífshættulegur. Í slíkum tilvikum skal tafarlaust stöðva meðferð og hefja aðra meðferð í staðinn.

Andkólínvirk áhrif sem tengjast glycopyrronium

Þrönghornsgláka
Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá sjúklingum með þrönghornsgláku og skal því nota Ultibro Breezhaler með varúð hjá þessum sjúklingum.

Upplýsa skal sjúklinga um einkenni bráðrar þrönghornsgláku og gefa þeim fyrirmæli um að hætta að nota Ultibro Breezhaler ef einhver þessara einkenna koma fram.

Þvagteppa
Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá sjúklingum með þvagteppu og skal því nota Ultibro Breezhaler með varúð hjá þessum sjúklingum.

Sjúklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi

Fram kom miðlungsmikil meðalaukning á heildar útsetningu (AUC_{last}) glycopyrronium, allt að 1,4 föld hjá einstaklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi og allt að 2,2 föld hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdóm á lokastigi. Einungis skal nota Ultibro Breezhaler hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gauklasíunarhraði innan við 30 ml/mín./1,73 m^2), þar með talið þeim sem eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi og þurfa á skilunarmeðferð að halda, ef ætlaður ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 5.2). Hafa skal náið eftirlit með þessum sjúklingum með tilliti til hugsanlegra aukaverkana.

Áhrif á hjarta- og æðakerfi

Nota skal Ultibro Breezhaler með varúð hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma (kransæðasjúkdóma, brátt hjartadrep, hjartsláttaróreglu eða háan blóðþrýsting).

$Beta_2$-adrenvirkir örvar geta 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 við notkun þessa lyfs 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 OT bili og ST-lækkun, en klínískt mikilvægi þess er óþekkt. Þess vegna á að gæta varúðar við notkun langvirkra $beta_2$-adrenvirkra-örva eða samsettra lyfja sem innihalda slíka örva eins og Ultibro 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.

Sjúklingar með óstöðugan blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta, bilun í vinstri slegli, sögu um hjartadrep, hjartsláttaróreglu (að undanskildu langvinnu, stöðugu gáttatifi), sögu um heilkenni langs QT bils eða með lengingu á OTc bili (Fridericia aðferð) (>450 msek) voru útilokaðir frá klínísku rannsóknunum og því er engin reynsla hjá þessum sjúklingahópum. Ultibro Breezhaler á að nota með varúð hjá þessum sjúklingahópum.

Kalíumlækkun í blóði

$Beta_2$-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, en það getur aukið líkur á hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.5).

Klínískt mikilvæg áhrif kalíumlækkunar í blóði hafa ekki komið fram við ráðlagðan meðferðarskammt í klínískum rannsóknum á Ultibro Breezhaler (sjá kafla 5.1).

Blóðsykurshækkun

Innöndun stórra skammta af beta$_2$-adrenvirkum örvum getur valdið blóðsykurshækkun. Þegar meðferð með Ultibro Breezhaler er hafin skal hafa nánara eftirlit með blóðsykri hjá sykursýkissjúklingum.

Í langtíma klínískum rannsóknum voru klínískt greinilegar breytingar á blóðsykri (4,9%) algengari hjá þeim sem fengu ráðlagðan skammt af Ultibro Breezhaler en hjá þeim sem fengu lyfleysu (2,7%). Ultibro Breezhaler hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem hafa sykursýki án fullnægjandi meðhöndlunar. Því er ráðlagt að gæta varúðar og viðhafa viðeigandi eftirlit hjá slíkum sjúklingum.

Almennir sjúkdómar

Nota skal Ultibro Breezhaler með varúð hjá sjúklingum með krampasjúkdóma eða ofstarfsemi skjaldkirtils og hjá sjúklingum sem sýna óvenjulega mikla svörun við beta$_2$-adrenvirkum örvum.

Hjálparefni

Þetta lyf inniheldur laktósa. 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

Samhliða notkun indacaterols til innöndunar og glycopyrroniums, þegar bæði virku efnin voru við jafnvægi, hafði ekki áhrif á lyfjahvörf hvorugs virku efnanna.

Engar sértækar milliverkanarannsóknir voru gerðar með Ultibro Breezhaler. Upplýsingar um hugsanlegar milliverkanir byggjast á upplýsingum um hvort virka efnið fyrir sig.

Samhliða notkun ekki ráðlögð

Beta-adrenvirkir blokkar
Beta-adrenvirkir blokkar geta dregið úr eða hamlað áhrifum beta$_2$-adrenvirkra örva. Því skal ekki gefa Ultibro Breezhaler samhliða beta-adrenvirkum blokkum (þ.m.t. augndropum) nema mikilvægar ástæður liggi að baki notkun þeirra. Sé þeirra þörf, skal velja hjartasértæka beta-adrenvirka blokka, en þeir skulu þá gefnir með varúð.

Andkólínvirk lyf
Notkun Ultibro Breezhaler samhliða öðrum lyfjum sem innihalda andkólínvirk efni hefur ekki verið rannsökuð og er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Adrenvirk lyf
Samhliða gjöf annarra adrenvirkra lyfja (einna sér eða í samsettri meðferð) getur aukið aukaverkanir indacaterols (sjá kafla 4.4).

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

Blóðkalíumlækkandi lyf
Samhliða blóðkalíumlækkandi meðferð með methylxanthinafleiðum, sterum eða þvagræsilyfjum sem ekki eru kalíumsparandi getur aukið hugsanlega blóðkalíumlækkun beta$_2$-adrenvirkra örva og skal því gæta varúðar við slíka meðferð (sjá kafla 4.4).

Taka skal tillit til við samhliða notkun

Milliverkanir vegna áhrifa á efnaskipti og flutningsprótein
Hömlun á CYP3A4 og P-glýkóprótеini (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 indacateroli í klínískum rannsóknum sem stóðu í allt að eitt ár, með skömmtum sem voru allt að tvöfaldur ráðlagður hámarksskammtur af indacateroli.

Cimetidin eða aðrir hemlar á flutning jákvætt hlaðinna lífrænna jóna
Í klínískri rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jók cimetidin, sem er hemill á flutning jákvætt hlaðinna lífrænna jóna (organic cation transport), sem talið er eiga þátt í útskilnaði glycopyrronium um nýru, heildarútsetningu (AUC) fyrir glycopyrronium um 22% og minnkaði úthreinsun um nýru um 23%. Á grundvelli umfangs þessara breytinga er ekki búist við klínískt marktækum milliverkunum þegar glycopyrronium er notað samhliða cimetidini eða öðrum hemlum á flutning jákvætt hlaðinna lífrænna jóna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um notkun Ultibro Breezhaler á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun við klínískt mikilvæga útsetningu (sjá kafla 5.3).

Indacaterol getur komið í veg fyrir fæðingarhríðir vegna slökunaráhrifa á slétta vöðva í legi. Því skal einungis nota Ultibro Breezhaler á meðgöngu ef ætlaður ávinningur fyrir sjúklinginn réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort indacaterol, glycopyrronium og umbrotsefni þeirra skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf/eiturefnafræði hafa sýnt að indacaterol, glycopyrronium og umbrotsefni þeirra skiljast út í mjólk hjá mjólkandi rottum. Einungis skal íhuga að nota Ultibro Breezhaler hjá konum með barn á brjósti ef ætlaður ávinningur fyrir móðurina vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir barnið (sjá kafla 5.3).

Frjósemi

Rannsóknir á æxlun og aðrar upplýsingar varðandi dýr benda ekki til þess að hafa þurfi áhyggjur af frjósemi hvorki hjá körlum né konum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lyfið hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar ef svimi kemur fram þá getur hann haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Upplýsingar um öryggi byggjast á reynslu af Ultibro Breezhaler og virku efnunum hvoru fyrir sig.

Samantekt á öryggi lyfsins

Reynsla af öryggi Ultibro Breezhaler byggist á útsetningu í allt að 15 mánuði með ráðlögðum meðferðarskammti.

Svipaðar aukaverkanir komu fram af Ultibro Breezhaler og af innihaldsefnunum hvoru fyrir sig. Vegna þess að það inniheldur indacaterol og glycopyrronium má búast við að tegund og alvarleiki aukaverkana sem tengjast hvoru þessara innihaldsefna sé sá sami í samsetningunni.

Öryggismynd lyfsins einkennist af dæmigerðum andkólínvirkum og beta-adrenvirkum einkennum sem tengjast innihaldsefnunum í samsetningunni. Aðrar algengustu aukaverkanir sem tengjast lyfinu (hjá að minnsta kosti 3% sjúklinga á Ultibro Breezhaler og einnig algengari en hjá þeim sem fengu lyfleysu) voru hósti, nefkoksbólga og höfuðverkur.

Samantekt í töfluformi á aukaverkunum

Aukaverkanir sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum og greint hefur verið frá eftir markaðssetningu lyfsins eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum (tafla 1). Innan hvers líffæraflokks er aukaverkunum raðað eftir tíðni, þær algengustu fyrst. Innan tíðniflokka er aukaverkununum raðað eftir alvarleika, þær alvarlegustu fyrst. Að auki byggist tíðniflokkun hverrar aukaverkunar á eftirfarandi skilgreiningu: Mjög algengar (≥1/10); algengar (≥1/100 til <1/10); sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100); mjög sjaldgæfar (≥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

Aukaverkun	Tíðniflokkur
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Sýking í efri öndunarvegum	Mjög algengar
Nefkoksbólga	Algengar
Þvagfærasýking	Algengar
Skútabólga	Algengar
Nefbólga	Algengar
Ónæmiskerfi	
Ofnæmi	Algengar
Ofnæmisbjúgur[2]	Sjaldgæfar
Efnaskipti og næring	
Blóðsykurshækkun og sykursýki	Algengar
Geðræn vandamál	
Svefnleysi	Sjaldgæfar
Taugakerfi	
Sundl	Algengar
Höfuðverkur	Algengar
Húðskynstruflanir	Mjög sjaldgæfar
Augu	
Gláka[1]	Sjaldgæfar
Hjarta	
Blóðþurrð í hjarta	Sjaldgæfar
Gáttatif	Sjaldgæfar
Hraðsláttur	Sjaldgæfar
Hjartsláttarónot	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Hósti	Algengar
Verkur í munni og koki þar með talið erting í hálsi	Algengar
Berkjukrampi vegna öfugra áhrifa (paradoxical)	Sjaldgæfar
Raddtruflun[2]	Sjaldgæfar
Blóðnasir	Sjaldgæfar

Meltingarfæri	
Meltingartruflanir	Algengar
Tannskemmdir	Algengar
Maga- og garnabólga	Sjaldgæfar
Munnþurrkur	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	
Kláði/útbrot	Sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur	
Stoðkerfisverkir	Sjaldgæfar
Sinadráttur	Sjaldgæfar
Vöðvaverkir	Sjaldgæfar
Verkir í útlimum	Sjaldgæfar
Nýru og þvagfæri	
Teppa í þvagblöðru og þvagteppa	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Hiti[1]	Algengar
Brjóstverkur	Algengar
Bjúgur á útlimum	Sjaldgæfar
Þreyta	Sjaldgæfar

[1] Aukaverkun sem kom fram við notkun Ultibro Breezhaler en ekki innihaldsefnanna hvors fyrir sig.
[2] Tilkynningar sem borist hafa eftir markaðssetningu lyfsins; tíðnin hins vegar reiknuð út frá upplýsingum úr klínískum rannsóknum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hósti var algengur, en yfirleitt vægur.

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

Engar upplýsingar liggja fyrir um klínískt mikilvæga ofskömmtun með Ultibro Breezhaler.

Ofskömmtun getur leitt til dæmigerðra en ýktra áhrifa af beta$_2$-adrenvirkum örvum, þ.e. hraðtakts, skjálfta, hjartsláttarónota, höfuðverks, ógleði, uppkasta, syfju, sleglaóreglu, efnaskiptablóðsýringar, blóðkalíumlækkunar og blóðsykurslækkunar eða getur aukið andkólínvirk áhrif svo sem aukinn þrýsting í auga (veldur sársauka, sjóntruflunum eða roða í auga), hægðatregðu eða erfiðleikum við þvaglát. Veita skal stuðningsmeðferð og meðferð við einkennum. Í alvarlegum tilfellum skulu sjúklingar lagðir inn á sjúkrahús. Íhuga má notkun hjartasértækra beta-blokka til meðferðar við beta$_2$-adrenvirkum áhrifum, 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, adrenvirk lyf í blöndum með andkólínvirkum lyfjum, ATC-flokkur: R03AL04

Verkunarháttur

Ultibro Breezhaler
Þegar indacaterol og glycopyrronium eru gefin saman í Ultibro Breezhaler, veita þau viðbótarverkun vegna mismunandi verkunarháttar sem beinist að mismunandi viðtökum og ferlum, til að ná slökun sléttra vöðva. Vegna mismunandi þéttleika beta$_2$-adrenvirkra viðtaka og M3-viðtaka í neðri öndunarvegi samanborið við efri öndunarveg ættu beta$_2$-örvar að hafa meiri slakandi verkun í efri öndunarvegi á meðan andkólínvirk lyf gætu haft meiri slakandi verkun í neðri öndunarvegi. Þess vegna gæti verið ávinningur af að nota samsetningu beta$_2$-adrenvirks örva og múskarínblokka til að ná berkjuvíkkun í neðri og efri öndunarvegi hjá mönnum.

Indacaterol
Indacaterol er langvirkur beta$_2$-adrenvirkur örvi til notkunar einu sinni á sólarhring. Lyfjafræðileg áhrif beta$_2$-adrenvirkra viðtakaörva, þar með talið indacaterols, eru að minnsta kosti að hluta til vegna örvunar adenýlcýclasa í frumum, ensíminu sem hvetur ummyndun adenósínþrífosfats (ATP) yfir í hringlaga 3‘, 5‘–adenósínmónófosfat (hringlaga AMP). Hækkuð gildi hringlaga AMP valda slökun sléttra vöðva í berkjum. Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að indacaterol hefur margfalt meiri örvandi verkun á beta$_2$-viðtaka en beta$_1$ og beta$_3$-viðtaka.

Við innöndun hefur indacaterol staðbundna berkjuvíkkandi verkun í lungum. Indacaterol er hlutaörvi (partial agonist) á beta$_2$-adrenvirkan viðtaka hjá mönnum, með nanómólar krafti.

Þó að beta$_2$-adrenvirkir viðtakar séu algengustu adrenvirku viðtakarnir í sléttum vöðvum í berkjum og beta$_1$-adrenvirkir viðtakar séu algengusu viðtakarnir í hjarta hjá mönnum, eru einnig beta$_2$-adrenvirkir viðtakar í hjartanu og eru þeir 10-50% af heildarfjölda adrenvirkra viðtaka. Það að þeir séu til staðar í hjartanu gefur möguleika á að jafnvel mjög sértækir beta$_2$-adrenvirkir viðtakar geti haft áhrif á hjarta.

Glycopyrronium
Glycopyrronium er langvirkur múskarínviðtakablokki (andkólínvirkur) til innöndunar, til berkjuvíkkandi viðhaldsmeðferðar einu sinni á sólarhring við langvinnri lungnateppu (LLT). Utansemjutaugar (parasympathetic nerves) eru aðalberkjuþrengjandi taugaboðleiðin í öndunarveginum og spenna vegna kólínvirkni (cholinergic tone) er sá lykilþáttur í hindrun loftflæðis í langvinnri lungnateppu sem er afturkræfur. Glycopyrronium verkar með því að hindra berkjuþrengjandi verkun acetýlkólíns á sléttar vöðvafrumur í öndunarvegi, og víkkar þar með öndunarveginn.

Glycopyrronium brómíð er mjög öflugur múskarínviðtakablokki. Með rannsóknum á tengingu geislabindils (radioligand binding studies) hefur verið sýnt fram á meira en 4 falda valvísi (selectivity) fyrir M3 viðtökum hjá mönnum fram yfir M2 viðtaka.

Lyfhrif

Samsetningar indacaterols og glycopyrroniums í Ultibro Breezhaler byrjaði fljótt að verka, innan 5 mínútna frá skömmtun. Áhrifin héldust stöðug á öllu 24 klst. skammtamillibilinu.

Meðalberkjuvíkkandi áhrifin, sem fundin voru út frá endurteknum mælingum á FEV_1 á 24 klst., voru 320 ml eftir 26 vikna meðferð. Áhrifin voru marktækt meiri við notkun Ultibro Breezhaler, samanborið við indacaterol, glycopyrronium eða tiotropium eitt sér (munurinn 110 ml, fyrir hvern samanburð).

Engar vísbendingar voru um skyndilega minnkaða svörun (tachyphylaxis) við áhrifum Ultibro Breezhaler með tímanum samanborið við lyfleysu eða einlyfjameðferð með innihaldsefnunum hvoru fyrir sig.

Áhrif á hjartsláttartíðni
Áhrif á hjartsláttartíðni hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum voru rannsökuð eftir stakan skammt sem var 4-faldur ráðlagður meðferðarskammtur Ultibro Breezhaler, gefinn í fjórum skrefum með einnar klukkustundar millibili og borin saman við áhrif lyfleysu, indacaterols, glycopyrroniums og salmeterols.

Mesta tímaparaða hækkun hjartsláttartíðni samanborið við lyfleysu var +5,69 slög á mínútu (90% CI [2,71; 8,66]), mesta lækkun var -2,51 slög á mínútu (90% CI [-5,48; 0,47]). Með tímanum var á heildina litið ekki samkvæmni í áhrifum lyfhrifa Ultibro Breezhaler á hjartsláttartíðni.

Hjartsláttartíðni hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu við skammta sem voru stærri en meðferðarskammtar var rannsakaður. Ultibro Breezhaler hafði engin mikilvæg áhrif á meðalhjartsláttartíðni á 24 klst. og hjartsláttartíðni við mat eftir 30 mínútur, 4 klst. og 24 klst.

QT bil
Ítarleg QT rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu stóra skammta af indacateroli til innöndunar (allt að tvöfaldan ráðlagðan hámarksmeðferðarskammt) sýndi ekki klínískt mikilvæg áhrif á QT bil. Svipað gilti um glycopyrronium, engin lenging á QT bili kom fram í ítarlegri QT rannsókn eftir innöndun skammts sem var 8-faldur ráðlagður meðferðarskammtur.

Áhrif Ultibro Breezhaler á QTc bil voru rannsökuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir innöndun Ultibro Breezhaler í allt að 4-földum ráðlögðum meðferðarskammti í fjórum skrefum með einnar klukkustundar bili á milli hvers þeirra. Mesti tímaparaði munurinn samanborið við lyfleysu var 4,62 msek. (90% CI 0,40; 8,85 msek.), mesta tímaparaða minnkunin var -2,71 msek. (90% CI -6,97; 1,54 msek.) sem bendir til þess að Ultibro Breezhaler hafi engin mikilvæg áhrif á QT bil, eins og búist var við út frá eiginleikum innihaldsefnanna.

Þegar sjúklingar með langvinna lungnateppu (LLT) fengu skammta af Ultibro Breezhaler sem voru yfir meðferðarskömmtum, á bilinu 116 míkrógrömm/86 míkrógrömm og 464 míkrógrömm/86 míkrógrömm, varð lenging á QTcF bili hjá hærra hlutfalli sjúklinga miðað við grunnlínu, á milli 30 ms og 60 ms (á bilinu 16,0% til 21,6% á móti 1,9% hjá þeim sem fengu lyfleysu), en engin lenging á QTcF bili frá grunnlínu var >60 ms. Við hæsta skammt Ultibro Breezhaler, 464 míkrógrömm/86 míkrógrömm, hafði einnig hærri hlutfall algild QTcF gildi >450 ms (12,2% á móti 5,7% sem fengu lyfleysu).

Kalíum í sermi og blóðsykur
Áhrifin á kalíum í sermi voru mjög lítil (hámarksmunur -0,14 mmól/l samanborið við lyfleysu) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir gjöf 4 falds ráðlagðs meðferðarskammts af Ultibro Breezhaler. Hámarksáhrif á blóðsykur voru 0,67 mmól/l.

Öryggi og verkun

Klíníska III. stigs þróunaráætlunin fyrir Ultibro Breezhaler fól í sér sex rannsóknir með þátttöku fleiri en 8.000 sjúklinga: 1) 26-vikna rannsókn með samanburði við lyfleysu og við virkt lyf (indacaterol einu sinni á sólarhring, glycopyrronium einu sinni á sólarhring, opin (open-label) meðferð með tiotropium einu sinni á sólarhring); 2) 26-vikna rannsókn með samanburði við virkt lyf (fluticason/salmeterol tvisvar á sólarhring); 3) 64-vikna rannsókn með samanburði við virkt lyf (glycopyrronium einu sinni á sólarhring, opin (open-label) meðferð með tiotropium einu sinni á sólarhring); 4) 52-vikna rannsókn með samanburði við lyfleysu; 5) 3-vikna áreynsluþolsrannsókn með samanburði við lyfleysu og virkt lyf (tiotropium einu sinni á sólarhring) og 6) 52-vikna rannsókn með samanburði við virkt lyf (fluticason/salmeterol tvisvar á sólarhring).

Í fjórar þessara rannsókna voru teknir inn sjúklingar sem voru með klíníska sjúkdómsgreiningu í meðallagi alvarlegrar eða alvarlegrar langvinnrar lungnateppu (LLT). Í 64-vikna rannsóknina voru teknir inn sjúklingar með alvarlega eða mjög alvarlega langvinna lungnateppu (LLT) með sögu um ≥1 meðallagi alvarlega eða alvarlega versnun langvinnrar lungnateppu árið áður. Í 52-vikna rannsóknina með samanburði við virkt lyf voru teknir inn sjúklingar með í meðallagi alvarlega eða mjög alvarlega langvinna lungnateppu með sögu um ≥1 meðallagi alvarlega eða alverlega versnun langvinnrar lungnateppu árið áður.

Áhrif á lungnastarfsemi
Notkun Ultibro Breezhaler leiddi til klínískt mikilvægs bata á lungnastarfsemi (samkvæmt mælingum á kröftugu frámáli á fyrstu sekúndu útöndunar, FEV_1) í fjölda klínískra rannsókna. Í III. stigs rannsóknum komu berkjuvíkkandi áhrif fram innan 5 mínútna frá fyrsta skammti og héldust yfir 24 klst. bilið milli skammta frá fyrsta skammti. Berkjuvíkkandi áhrifin minnkuðu ekki með tímanum.

Hversu mikil verkunin var fór eftir afturkræfni loftflæðistakmarkana við grunnlínu (prófað með því að gefa stuttverkandi berkjuvíkkandi múskarínviðtakablokka og stuttverkandi berkjuvíkkandi $beta_2$-örva): Sjúklingar með lægsta stig afturkræfni (<5%) sýndu almennt minni svörun við grunnlínu en sjúklingar með hærra stig afturkræfni við grunnlínu (≥5%). Í 26. viku (aðalendapunktur), hækkaði Ultibro Breezhaler lággildi FEV_1 um 80 ml hjá sjúklingum (Ultibro Breezhaler n=82; lyfleysa n=42) með lægsta stig afturkræfni (<5%) (p=0,053) og um 220 ml hjá sjúklingum (Ultibro Breezhaler n=392, lyfleysa n=190) með hærra stig afturkræfni við grunnlínu (≥5%) samanborið við lyfleysu (p<0,001).

Lággildi og hámarksgildi FEV_1:
Ultibro Breezhaler jók lággildi FEV_1 um 200 ml eftir skammt samanborið við lyfleysu við 26 vikna aðalendapunktinn (p<0,001) og sýndi tölfræðilega marktæka aukningu samanborið við meðferðarhópana sem fengu hvort innihaldsefnið fyrir sig eitt sér (indacaterol og glycopyrronium) sem og hópinn sem fékk meðferð með tiotropium, eins og sýnt er í töflunni hér fyrir neðan.

Lággildi FEV_1 eftir skammt (meðaltal minnstu kvaðrata) á 1. degi og 26. viku (aðalendapunktur)

Munur á meðferð	1. dagur	26. vika
Ultibro Breezhaler – lyfleysa	190 ml (p<0,001)	200 ml (p<0,001)
Ultibro Breezhaler – indacaterol	80 ml (p<0,001)	70 ml (p<0,001)
Ultibro Breezhaler – glycopyrronium	80 ml (p<0,001)	90 ml (p<0,001)
Ultibro Breezhaler – tiotropium	80 ml (p<0,001)	80 ml (p<0,001)

Meðaltal FEV_1 fyrir skammt (meðaltal gilda sem tekin voru -45 og -15 mínútum fyrir morgunskammt af rannsóknarlyfinu) var tölfræðilega marktækt Ultibro Breezhaler í hag á 26. viku samanborið við fluticason/salmeterol (meðalmeðferðarmunur minnstu kvaðrata 100 ml; p<0,001) á 52. viku samanborið við lyfleysu (meðalmeðferðarmunur minnstu kvaðrata 189 ml; p<0,001) og í öllum heimsóknum fram að 64. viku samanborið við glycopyrronium (meðalmeðferðarmunur minnstu kvaðrata 70-80 ml; p<0,001) og tiotropium (meðalmeðferðarmunur minnstu kvaðrata 60-80 ml, p<0,001). Í 52-vikna rannsókninni með samanburði við virkt lyf var meðaltal FEV_1 fyrir skammt tölfræðilega marktækt Ultibro Breezhaler í hag í öllum heimsóknum fram að 52.viku samanborið við fluticason/salmeterol (meðalmeðferðarmunur minnstu kvaðrata 62-86 ml; p<0,001). Á 26. viku leiddi notkun Ultibro Breezhaler til tölfræðilega marktækrar bætingar á hámarksgildi FEV_1 samanborið við lyfleysu, á fyrstu 4 klst. eftir skammt (meðalmeðferðarmunur minnstu kvaðrata 330 ml) (p<0,001).

FEV_1 AUC:
Ultibro Breezhaler jók FEV_1 AUC_{0-12} (aðalendapunktur) eftir skammt um 140 ml á 26. viku (p<0,001) samanborið við fluticason/salmeterol.

Niðurstöður með tilliti til einkenna
Mæði:
Ultibro Breezhaler dró tölfræðilega marktækt úr mæði, metið samkvæmt TDI (Transitional Dyspnoea Index). Það sýndi tölfræðilega marktæka bætingu á TDI mælikvarðanum (focal score) í 26. viku,

samanborið við lyfleysu (meðalmeðferðarmunur minnstu kvaðrata 1,09; p<0,001), tiotropium (meðalmeðferðarmunur minnstu kvaðrata 0,51; p=0,007) og fluticason/salmeterol (meðalmeðferðarmunur minnstu kvaðrata 0,76; p=0,003). Bæting samanborið við indacaterol var 0,26 og 0,21 samanborið við glycopyrronium.

Tölfræðilega marktækt hærra prósent sjúklinga sem fengu Ultibro Breezhaler svöruðu með bætingu um 1 stig eða meira á TDI mælikvarðanum (focal score) í 26. viku, samanborið við lyfleysu (68,1% og 57,1%, talið í sömu röð, p=0,004). Hærra hlutfall sjúklinga á Ultibro Breezhaler sýndi klínískt mikilvæga svörun á 26. viku samanborið við tiotropium (68,1% Ultibro Breezhaler samanborið við 59,2% tiotropium, p=0,016) og fluticason/salmeterol (65,1% Ultibro Breezhaler samanborið við 55,5% fluticason/salmeterol, p=0,088).

Heilsutengd lífsgæði:
Ultibro Breezhaler hefur einnig sýnt tölfræðilega marktæk áhrif á heilsutengd lífsgæði sem mæld voru með SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire), eins og minnkun á heildarskori samkvæmt SGRQ í 26. viku gefur til kynna, samanborið við lyfleysu (meðalmeðferðarmunur minnstu kvaðrata -3,01; p=0,002) og tiotropium (meðalmeðferðarmunur minnstu kvaðrata -2,13; p=0,009) og lækkun samanborið við indacaterol og glycopyrronium var -1,09 og -1,18, talið í sömu röð. Í 64. viku var lækkunin samanborið við tiotropium tölfræðilega marktæk (meðalmeðferðarmunur minnstu kvaðrata -2,69; p<0,001). Eftir 52 vikur var lækkunin samanborið við fluticason/salmeterol tölfræðilega marktæk (meðalmeðferðarmunur minnstu kvaðrata -1,3; p=0,003).

Hærra hlutfall sjúklinga sem fengu Ultibro Breezhaler svaraði með klínískt mikilvægri bætingu á SGRQ skori (skilgreint sem minnkun um að minnsta kosti 4 einingar frá grunnlínu) á 26. viku samanborið við lyfleysu (63,7% og 56,6%, talið í sömu röð, p=0,088) og tiotropium (63,7% Ultibro Breezhaler samanborið við 56,4% tiotropium, p=0,047), á 64. viku samanborið við glycopyrronium og tiotropium (57,3% Ultibro Breezhaler samanborið við 51,8% glycopyrronium, p=0,055; samanborið við 50,8% tiotropium, p=0,051. talið í sömu röð) og á 52. viku samanborið við fluticason/salmeterol (49,2% Ultibro Breezhaler samanborið við 43,7% fluticason/salmeterol, líkindahlutfall: 1,30; p<0,001).

Daglegar athafnir
Með Ultibro Breezhaler var tölfræðilega meiri bæting samanborið við tiotropium hvað varðar hlutfall „daga sem viðkomandi gat sinnt daglegum athöfnum" á 26 vikna tímabili (meðalmeðferðarmunur minnstu kvaðrata 8,45%; p<0,001). Í 64. viku sást töluleg bæting umfram glycopyrronium með Ultibro Breezhaler (meðalmeðferðarmunur minnstu kvaðrata 1,95%; p=0,175) og tölfræðileg bæting umfram tiotropium (meðalmeðferðarmunur minnstu kvaðrata 4,96%; p=0,001).

Versnun LLT
Í 64 vikna rannsókn þar sem borið var saman Ultibro Breezhaler (n=729), glycopyrronium (n=739) og tiotropium (n=737), dró Ultibro Breezhaler úr tíðni í meðallagi alvarlegra eða alvarlegra versnana LLT á árs grundvelli um 12% samanborið við glycopyrronium (p=0,038) og um 10% samanborið við tiotropium (p=0,096). Fjöldi í meðallagi alvarlegra eða alvarlegra versnana LLT/sjúklingaár var 0,94 fyrir Ultibro Breezhaler (812 tilvik), 1,07 fyrir glycopyrronium (900 tilvik) og 1,06 fyrir tiotropium (898 tilvik). Ultibro Breezhaler dró einnig tölfræðilega marktækt úr tíðni allra versnana LLT (vægra, í meðallagi alvarlegra eða alvarlegra) á árs grundvelli um 15% samanborið við glycopyrronium (p=0,001) og um 14% samanborið við tiotropium (p=0,002). Fjöldi allra versnana LLT/sjúklingaár var 3,34 fyrir Ultibro Breezhaler (2.893 tilvik), 3,92 fyrir glycopyrronium (3.294 tilvik) og 3,89 fyrir tiotropium (3.301 tilvik).

Í 52-vikna rannsókninni þar sem Ultibro Breezhaler (n=1.675) var borið saman við fluticason/salmeterol (n=1.679) náði Ultibro Breezhaler meginmarkmiðum rannsóknarinnar þ.e. var ekki lakara hvað varðar tíðni allra stiga versnunar langvinnrar lungnateppu (væg, meðallagi alvarleg eða alvarleg) samanborið við fluticason/salmeterol. Fjöldi allra tilvika versnandi langvinnrar lungnateppu/sjúklingaár var 3,59 fyrir Ultibro Breezhaler (4.531 tilvik) og 4,03 fyrir fluticason/salmeterol (4.969 tilvik). Ultibro Breezhaler sýndi einnig yfirburði í að draga úr árlegri tíðni allrar versnunar um 11% miðað við fluticason/salmeterol (p=0,003).

Samanborið við fluticason/salmeterol dró Ultibro Breezhaler úr árlegri tíðni bæði meðallagi alvarlegrar og alvarlegrar versnunar um 17% (p<0,001) og úr mjög alvarlegri versnun (krafðist sjúkrahúsinnlagnar) um 13% (ekki tölfræðilega marktækt, p=0,231). Fjöldi tilvika meðallagi alvarlegrar og alvarlegrar versnunar langvinnrar lungnateppu/sjúklingaár var 0,98 fyrir Ultibro Breezhaler (1.265 tilvik) og 1,19 fyrir fluticason/salmeterol (1.452 tilvik). Ultibro Breezhaler lengdi tímann fram að fyrstu meðallagi alvarlegri eða alvarlegri versnun með 22% áhættuminnkun versnunar (p<0,001) og lengdi tímann fram að fyrstu mjög alvarlegri versnun með 19% áhættuminnkun versnunar (p=0,046).

Tíðni lungnabólgu var 3,2% í Ultibro Breezhaler hópnum samanborið við 4,8% í fluticason/salmeterol hópnum (p=0,017). Tími þar til lungnabólga kom fyrst fram lengdist með notkun Ultibro Breezhaler samanborið við fluticason/salmeterol (p=0,013).

Í annarri rannsókn þar sem borið var saman Ultibro Breezhaler (n=258) og fluticason/salmeterol (n=264) í 26 vikur var fjöldi í meðallagi alvarlegra eða alvarlegra versnana LLT/sjúklingaár 0,15 samanborið við 0,18 (18 tilvik samanborið við 22 tilvik), talið í sömu röð (p=0,512), og fjöldi allra versnana LLT/sjúklingaár (vægra, í meðallagi alvarlegra og alvarlegra) var 0,72 samanborið við 0,94 (86 tilvik samanborið við 113 tilvik), talið í sömu röð (p=0,098).

Notkun bráðalyfja
Á 26 vikum dró Ultibro Breezhaler tölfræðilega marktækt úr notkun bráðalyfja (salbutamol) um 0,96 úðaskammta á sólarhring (p<0,001) samanborið við lyfleysu, 0,54 úðaskammta á sólarhring (p<0,001) samanborið við tiotropium og 0,39 úðaskammta á sólarhring (p=0,019) samanborið við fluticason/salmeterol. Á 64 vikum var þessi minnkun 0,76 úðaskammta á sólarhring (p<0,001) samanborið við tiotropium. Á 52 vikum dró Ultibro Breezhaler úr notkun neyðarlyfja um 0,25 púst á dag samanborið við fluticason/salmeterol (p<0,001).

Áreynsluþol
Ultibro Breezhaler, gefið að morgni, dró úr ofþenslu (dynamic hyperinflation) og lengdi tímann sem sjúklingarnir gátu stundað æfingarnar, frá og með fyrsta skammti. Á fyrsta degi meðferðar jókst aðmál (inspiratory capacity) meðan á æfingum stóð marktækt (meðalmeðferðarmunur minnstu kvaðrata 250 ml, p<0,001) samanborið við lyfleysu. Eftir þriggja vikna meðferð var bæting aðmáls með Ultibro Breezhaler meiri (meðalmeðferðarmunur minnstu kvaðrata 320 ml; p<0,001) og æfingatími lengdist (meðalmeðferðarmunur minnstu kvaðrata 59,5 sekúndur; p=0,006) samanborið við lyfleysu.

Börn

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Ultibro Breezhaler
Eftir innöndun Ultibro Breezhaler var miðgildi þess tíma sem tekur að ná hámarksþéttni indacaterols í sermi um það bil 15 mínútur og glycopyrroniums um það bil 5 mínútur.

Byggt á *in vitro* upplýsingum um árangur, er búist við að skammtur indacaterols sem berst til lungna sé svipaður af Ultibro Breezhaler og lyfi sem inniheldur indacaterol eitt sér. Útsetning fyrir indacateroli við jafnvægi eftir innöndun Ultibro Breezhaler var annaðhvort svipuð eða lítillega minni en altæk útsetning eftir innöndun lyfs sem inniheldur indacaterol eitt sér.

Heildaraðgengi indacaterols eftir innöndun Ultibro Breezhaler hefur verið áætlað á bilinu 61 til 85% af gefnum skammti, og glycopyrroniums um 47% af gefnum skammti.

Útsetning fyrir glycopyrronium við jafnvægi eftir innöndun Ultibro Breezhaler var svipuð og altæk útsetning eftir innöndun lyfs sem inniheldur glycopyrronium eitt sér.

Indacaterol
Jafnvægisþéttni indacaterols náðist innan 12 til 15 daga eftir gjöf einu sinni á sólarhring. Uppsöfnunarhlutfall indacaterols, þ.e. AUC á 24 klst. skammtabili á 14. degi eða 15. degi borið saman við AUC á 1.degi, var að meðaltali á bilinu 2,9 til 3,8 eftir innöndun skammta á bilinu 60 míkrógrömm til 480 míkrógrömm (gefinn skammtur) einu sinni á sólarhring.

Glycopyrronium
Hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu náðist jafnvægi í lyfjahvörfum glycopyrronium innan viku frá því að meðferð hófst. Meðalhámarks- og meðallágmarksplasmaþéttni glycopyrronium við jafnvægi við meðferð með ráðlögðum skömmtum einu sinni á sólarhring var 166 píkógrömm/ml og 8 píkógrömm/ml, talið í sömu röð. Útsetning fyrir glycopyrronium við jafnvægi (AUC yfir 24 klst. bil milli skammta) var um það bil 1,4 til 1,7 falt meiri en eftir fyrsta skammtinn.

Dreifing

Indacaterol
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 um það bil 95%.

Glycopyrronium
Eftir gjöf í bláæð var dreifingarrúmmál glycopyrronium við jafnvægi 83 lítrar og dreifingarrúmmál í lokafasanum var 376 lítrar. Sýnilegt (apparent) dreifingarrúmmál í lokafasanum var næstum því 20 falt meira, eftir innöndun, sem sýnir að brotthvarf eftir innöndun er mikið hægara. Binding glycopyrronium við plasmaprótein hjá mönnum *in vitro* var 38% til 41% við 1 til 10 nanógrömm/ml þéttni.

Umbrot

Indacaterol
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 gegnir UGT1A1 isoformið stóru hlutverki í úthreinsun vegna umbrota (metabolic clearance) indacaterols. Hins vegar, eins og fram hefur komið í klínískum rannsóknum með mismunandi UGT1A1-arfgerðir, hefur UGT1A1-arfgerð ekki veruleg áhrif á altæka útsetningu fyrir indacateroli.

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.

Glycopyrronium
Rannsóknir á umbrotum *in vitro* sýndu samsvarandi umbrotsferla glycopyrronium brómíðs hjá dýrum og mönnum. Hýdroxýltenging sem leiddi til ýmissa ein- og tvíhýdroxýltengdra umbrotsefna og beint vatnsrof sem leiddi til myndunar karboxylsýruafleiðu (M9) sást. *In vivo*, myndast M9 úr þeim hluta af skammti glycopyrronium brómíðs til innöndunar sem er gleyptur. Glucuroníð og/eða súlfat samtengingar glycopyrronium fundust í þvagi manna eftir endurtekna innöndun, sem samsvarar um það til 3% af gefnum skammti.

Mörg CYP ísóensím eiga þátt í oxandi umbrotum glycopyrronium. Ólíklegt er að hömlun eða örvun glycopyrronium umbrota valdi mikilvægum breytingum á altækri útsetningu fyrir virka efninu.

In vitro rannsóknir á hömlun sýndu að glycopyrronium brómíð getur ekki valdið mikilvægri hömlun CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eða CYP3A4/5, útflæðisflutningspróteinanna MDR1, MRP2 eða MXR, og upptökuflutningspróteinanna OCT1 eða OCT2. *In vitro* rannsóknir á ensímhvötun bentu ekki til klínískt mikilvægrar hvötunar vegna glycopyrronium brómíðs á cytokróm P450 ísóensímin sem voru rannsökuð eða á UGT1A1 og flutningspróteinin MDR1 og MRP2.

Brotthvarf

Indacaterol
Í klínískum rannsóknum var magn indacaterols sem skildist út á óbreyttu formi í þvagi yfirleitt minna en 2,5% af gefnum skammti. 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. skildist indacaterol, sem gefið var til inntöku, út í saur hjá mönnum á óbreyttu formi (54% af skammtinum) og í minna magni sem hýdroxýltengd indacaterol umbrotsefni (23% af skammtinum).

Þéttni indacaterols 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 12-15 dagar.

Glycopyrronium
Eftir gjöf [^{3}H]-merkts glycopyrronium brómíðs í bláæð, samsvarar meðalútskilnaður geislavirkni í þvagi á 48 klst., um það bil 85% af skammtinum. Til viðbótar fundust 5% af skammtinum í galli.

Brotthvarf upphaflega lyfsins um nýru samsvarar um það bil 60 til 70% af heildarúthreinsun glycopyrroniums úr blóðrás, en um það bil 30 til 40% fer eftir úthreinsunarferlum sem ekki eru um nýru. Úthreinsun með galli er hluti af úthreinsun sem ekki er um nýru, en meirihluti úthreinsunar sem ekki er um nýru er talinn vera vegna umbrota.

Meðalúthreinsun glycopyrroniums um nýru, eftir innöndun, var á bilinu 17,4 til 24,4 lítrar/klst. Virk seyting um nýrnapíplur á þátt í brotthvarfi glycopyrroniums um nýru. Allt að 23% af skammtinum sem var gefinn, fannst í þvagi sem upphaflega lyfið.

Þéttni glycopyrroniums í plasma minnkaði á margfasa hátt (multi-phasic manner). Meðalhelmingunartími endanlegs brotthvarfs var mun lengri eftir innöndun (33 til 57 klst.) en eftir gjöf í bláæð (6,2 klst.) og eftir inntöku (2,8 klst.). Brotthvarfsmynstur bendir til viðvarandi frásogs í lungum og/eða flutnings glycopyrroniums yfir í blóðrásina 24 klst. eftir innöndun og lengur.

Línulegt/ólínulegt samband

Indacaterol
Altæk útsetning fyrir indacateroli jókst með auknum (gefnum) skammti (120 míkrógrömm til 480 míkrógrömm) í réttu hlutfalli við skammtinn.

Glycopyrronium
Hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu eykst altæk útsetning og heildarútskilnaður glycopyrroniums í þvagi við jafnvægi um það bil í réttu hlutfalli við (gefna) skammta á skammtabilinu 44 til 176 míkrógrömm.

Sérstakir sjúklingahópar

Ultibro Breezhaler
Þýðisgreining á lyfjahvörfum á upplýsingum varðandi sjúklinga með langvinna lungnateppu eftir innöndun Ultibro Breezhaler benti ekki til þess að aldur, kyn og líkamsþyngd (án fitu) hefði marktæk áhrif á altæka útsetningu fyrir indacateroli og glycopyrronium. Líkamsþyngd án fitu (lean body weight) (sem er reiknuð út frá þyngd og hæð) var skilgreind sem skýribreyta. Neikvætt samband milli altækrar útsetningar og líkamsþyngdar án fitu (eða líkamsþyngdar) kom fram, hins vegar er ekki ráðlagt að breyta skömmtum vegna umfangs breytingarinnar eða áætlaðrar nákvæmni líkamsþyngdar án fitu.

Reykingar og FEV_1 við grunnlínu höfðu engin augljós áhrif á altæka útsetningu fyrir indacateroli og glycopyrronium eftir innöndun Ultibro Breezhaler.

Indacaterol
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.

Glycopyrronium
Þýðisgreining á lyfjahvörfum á upplýsingum varðandi sjúklinga með langvinna lungnateppu greindi líkamsþyngd og aldur sem þætti sem stuðla að breytileika milli sjúklinga á altækri útsetningu. Nota má glycopyrronium í ráðlögðum skömmtum á öruggan hátt hjá öllum aldurshópum og þyngdarflokkum.

Kyn, reykingar og FEV_1 við grunnlínu höfðu engin augljós áhrif á altæka útsetningu.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi
Ultibro Breezhaler:
Byggt á klínískum sérkennum lyfjahvarfa hvors virka innihaldsefnisins fyrir sig, má nota Ultibro Breezhaler í ráðlögðum skammti hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi.

Indacaterol:
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.

Glycopyrronium:
Ekki hafa verið gerðar klínískar rannsóknir hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Glycopyrronium hreinsast fyrst og fremst úr blóðrásinni með útskilnaði um nýru. Skerðing á umbrotum glycopyrroniums í lifur er ekki talin valda klínískt mikilvægri aukningu á altækri útsetningu.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi
Ultibro Breezhaler:
Byggt á klínískum sérkennum lyfjahvarfa hvors virka innihaldsefnisins fyrir sig, má nota Ultibro Breezhaler í ráðlögðum skammti hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi, sem þurfa á skilunarmeðferð að halda, skal einungis nota Ultibro Breezhaler ef væntanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta.

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

Glycopyrronium:
Skert nýrnastarfsemi hefur áhrif á altæka útsetningu fyrir glycopyrronium brómíði. Miðlungsmikil meðalaukning á altækri heildarútsetningu (AUC_{last}), allt að 1,4 föld, kom fram hjá einstaklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi og allt að 2,2 föld hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdóm á lokastigi. Nota má glycopyrronium brómíð í ráðlögðum skömmtum hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu með vægt eða í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gauklasíunarhraði, eGFR ≥30 ml/mín./1,73 m^2).

Þjóðerni

Ultibro Breezhaler:
Enginn meiri háttar munur var á altækri útsetningu í heild (AUC), fyrir bæði innihaldsefnin milli japanskra einstaklinga og einstaklinga af hvíta kynstofninum. Ófullnægjandi upplýsingar um lyfjahvörf liggja fyrir varðandi önnur þjóðerni eða kynþætti.

Indacaterol:
Enginn munur kom fram milli þjóðerna. Takmörkuð reynsla liggur fyrir af meðferð hjá fólki af svarta kynstofninum.

Glycopyrronium:
Enginn meiri háttar munur var á altækri útsetningu í heild (AUC) á milli japanskra einstaklinga og einstaklinga af hvíta kynstofninum. Ófullnægjandi upplýsingar um lyfjahvörf liggja fyrir varðandi önnur þjóðerni eða kynþætti.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ultibro Breezhaler

Forklínískar rannsóknir fólu í sér *in vitro* og *in vivo* mat á lyfjafræðilegu öryggi, rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta til innöndunar hjá rottum og hundum og rannsókn á áhrifum innöndunar á þroska fósturvísis-fósturs hjá rottum.

Aukin hjartsláttartíðni kom fram hjá hundum við alla skammta af Ultibro Breezhaler og við meðferð með hvoru virka innihaldsefninu fyrir sig. Áhrif Ultibro Breezhaler á hjartsláttartíðni jukust að magni og varanleika samanborið við breytingar sem komu fram við notkun hvors virka innihaldsefnisins fyrir sig, sem samræmist viðbótarsvörun. Einnig kom fram stytting bila á hjartalínuriti og lækkaður slagbils- og lagbilsþrýstingur. Indacaterol gefið hundum eitt sér eða í Ultibro Breezhaler tengdist svipaðri tíðni og alvarleika skemmda á hjartavöðva. Altæk útsetning (AUC) við NOAEL (gildi þar sem engin merkjanleg skaðleg áhrif komu fram) fyrir skemmdir á hjartavöðva var 64 og 59 falt hærri en hjá mönnum, fyrir hvort virka innihaldsefnið talið í sömu röð.

Engin áhrif á fósturvísi eða fóstur komu fram við neina skammtastærð Ultibro Breezhaler meðan á rannsókn á þroska fósturvísis-fósturs hjá rottum stóð. Altæk útsetning (AUC) við NOAEL (gildi þar sem engin merkjanleg skaðleg áhrif komu fram) var 79 og 126 falt hærri en hjá mönnum, fyrir indacaterol og glycopyrronium, talið í sömu röð.

Indacaterol

Áhrif á hjarta- og æðakerfi hunda, sem rekja má til $beta_2$-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 indacateroli. Indacaterol og umbrotsefni þess bárust hratt yfir í mjólk hjá mjólkandi rottum. Indacaterol hafði ekki eiturverkanir á fósturvísa og olli ekki vansköpunum hjá rottum og kanínum.

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaefni 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 vöðvafruma í sléttum vöðva í eggjastokkum hjá rottum voru í samræmi við svipaðar niðurstöður fyrir aðra $beta_2$-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 tilviki fyrir sig, en hjá mönnum sem fengu meðferð með indacateroli einu sinni á sólarhring í ráðlögðum hámarksmeðferðarskammti.

Glycopyrronium

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Áhrif sem rekja mátti til múskarínviðtakablokkandi eiginleika glycopyrronium brómíðs voru væg eða í meðallagi mikil aukning á hjartsláttartíðni hjá hundum, ógegnsæi augasteins hjá rottum og breytingar sem gengu til baka og tengdust minnkaðri seytingu úr kirtlum hjá rottum og hundum. Hjá rottum kom fram væg erting eða aðlögunarbreytingar í öndunarvegi. Öll þessi áhrif komu fram við útsetningu sem nægði til að vera meiri en búast má við hjá mönnum.

Glycopyrronium var ekki vansköpunarvaldandi hjá rottum eða kanínum eftir innöndun. Hjá rottum komu ekki fram áhrif á frjósemi og þroska fyrir og eftir fæðingu. Glycopyrronium brómíð og umbrotsefni þess fara ekki marktækt yfir fylgju hjá músum, kanínum og hundum með fangi. Glycopyrronium brómíð (þar með talið umbrotsefni þess) skildist út í mjólk hjá mjólkandi rottum og náði allt að 10 falt hærri þéttni í mjólk en í blóði móðurinnar.

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaefni sýndu ekki fram á stökkbreytandi eða litningasundrandi eiginleika glycopyrronium brómíðs. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi eiginleikum hjá erfðabreyttum músum eftir inntöku og hjá rottum eftir innöndun sýndu engin merki um krabbameinsvaldandi eiginleika við altæka útsetningu (AUC), sem var um það bil 53 falt meiri hjá músum og 75 falt meiri hjá rottum en ráðlagður hámarksskammtur, einu sinni á sólarhring hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Laktósaeinhýdrat
Magnesíumsterat

Hylkisskel

Hýprómellósi
Kalsíumklóríð
Tartrasín (E102)

Prentblek, svart (hetta)

Gljálakk (E904)
Própýlenglýkól
Ammóníumhýdroxíð
Kalíumhýdroxíð
Járnoxíð, svart (E172)

Prentblek, blátt (bolur)

Gljálakk (E904)
Indigókarmín (E132)
Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Farga skal innöndunartækinu í hverri pakkningu þegar öll hylkin í pakkningunni hafa verið notuð.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið hylkin ávallt í upprunalegu þynnupakkningunni til varnar gegn raka og takið þau aðeins úr pakkningunni rétt fyrir notkun.

6.5 Gerð íláts og innihald

Neðri hluti innöndunartækis og hettan eru úr acrylonitril butadien stryreni, þrýstihnappar eru úr metyl metacrylat acrylonitril butadien styreni. Nálar og gormar eru úr ryðfríu stáli.

PA/ál/PVC - ál rifgataðar stakskammtaþynnur. Hver þynna inniheldur annað hvort 6 eða 10 hörð hylki.

Stakar pakkningar sem innihalda 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 eða 90x1 hart hylki, ásamt 1 innöndunartæki.

Fjölpakkningar sem innihalda 96 (4 pakkningar sem hver inniheldur 24x1) hörð hylki og 4 innöndunartæki.
Fjölpakkningar sem innihalda 150 (15 pakkningar sem hver inniheldur 10x1) hörð hylki og 15 innöndunartæki.
Fjölpakkningar sem innihalda 150 (25 pakkningar sem hver inniheldur 6x1) hörð hylki og 25 innöndunartæki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

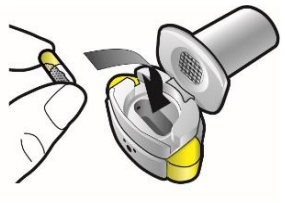
6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Nota skal innöndunartækið sem fylgir í hvert skipti sem lyfinu er ávísað. Farga skal innöndunartækinu í hverri pakkningu þegar öll hylkin í pakkningunni hafa verið notuð.

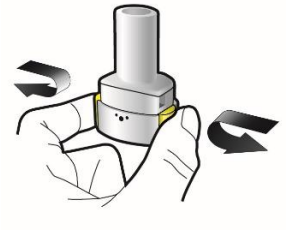
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Leiðbeiningar um meðhöndlun og notkun

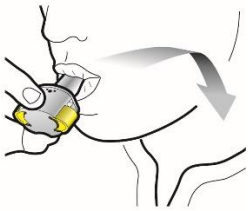
Lesið **Leiðbeiningar um notkun** alveg til enda áður en Ultibro Breezhaler er notað.



Setjið hylkið í



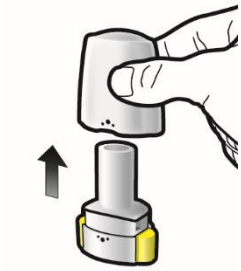
Gatið og sleppið



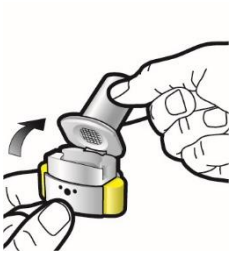
Andið djúpt inn

Kannið hvort hylkið sé tómt

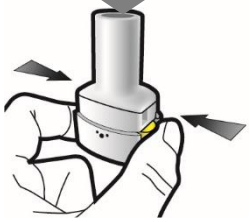
1 **2** **3** **Kanna**



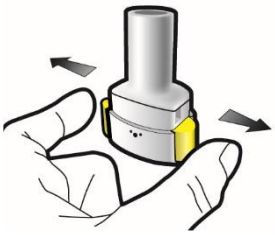
Skref 1a:
Dragið hettuna af



Skref 1b:
Opnið innöndunartækið

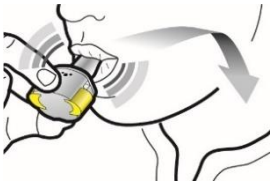


Skref 2a:
Gatið hylkið einu sinni
Haldið innöndunartækinu uppréttu.
Gatið hylkið með því að þrýsta þétt á báða hliðarhnappana samtímis.
Það á að heyrast smellur þegar hylkið gatast.
Gatið hylkið einungis einu sinni.



Skref 2b:
Sleppið hliðarhnöppunum

Skref 3a:
Andið alveg frá
Ekki blása í innöndunartækið.



Skref 3b:
Andið lyfinu djúpt inn
Haldið innöndunartækinu eins og sýnt er á myndinni.
Setjið munnstykkið í munninn og umlykið þétt með vörunum.
Ekki þrýsta á hliðarhnappana.

Kannið hvort hylkið sé tómt
Opnið innöndunartækið til að sjá hvort eitthvað duft sé eftir í hylkinu.

Ef duft er eftir í hylkinu:
- Lokið innöndunartækinu
- Endurtakið skref 3a til 3c.

Duft eftir

tómt

Skref 1c:
Hylki fjarlægt
Takið eina þynnuna af þynnuspjaldinu.
Opnið þynnuna og fjarlægið hylkið.
Ekki þrýsta hylkinu í gegnum þynnuna.
Ekki gleypa hylkið.

Skref 1d:
Hylkið sett í
Aldrei má setja hylki beint ofan í munnstykkið.

Skref 1e:
Lokið innöndunartækinu

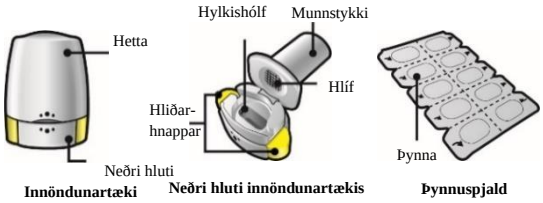
Andið inn hratt og eins djúpt og er mögulegt.
Við innöndun heyrist þytur.
Við innöndun gæti fundist bragð af lyfinu.

Skref 3c:
Haldið niðri andanum
Haldið niðri andanum í allt að 5 sekúndur.

Fjarlægið tómt hylki
Setjið tóma hylkið í heimilissorpið.
Lokið innöndunartækinu og setjið hettuna aftur á.

Mikilvægar upplýsingar

- Ultibro Breezhaler hylki á alltaf að geyma í þynnuspjaldinu og aðeins skal taka þau úr rétt fyrir notkun.
- Ekki þrýsta hylkinu í gegnum þynnuna þegar það er tekið úr þynnunni.
- Ekki gleypa hylkið.
- Ekki nota Ultibro Breezhaler hylki með neinu öðru innöndunartæki.
- Ekki nota Ultibro Breezhaler innöndunartæki til að taka önnur lyf í hylkjum.
- Aldrei setja hylkið í munninn eða í munnstykkið á innöndunartækinu.
- Ekki þrýsta á hliðarhnappana oftar en einu sinni.
- Ekki blása í munnstykkið.
- Ekki þrýsta á hliðarhnappana á meðan andað er inn um munnstykkið.
- Ekki snerta hylkin með blautum höndum.
- Aldrei má þvo innöndunartækið með vatni.

Pakkningin með Ultibro Breezhaler innöndunartæki inniheldur: • Eitt Ultibro Breezhaler innöndunartæki • Eitt eða fleiri þynnuspjöld, hvert inniheldur annaðhvort 6 eða 10 Ultibro Breezhaler hylki til notkunar í innöndunartækið  	**Algengar spurningar** **Af hverju heyrðist ekki hljóð í innöndunar-tækinu þegar andað var inn?** Verið getur að hylkið sé fast í hylkishólfinu. Ef þetta gerist á að losa hylkið varlega með því að banka á neðri hluta innöndunartækisins. Andið lyfinu aftur inn með því að endurtaka skref 3a til 3c. **Hvað á að gera ef duft er eftir inni í hylkinu?** Ekki hefur verið notað nægilegt magn af lyfinu. Lokið innöndunartækinu og endurtakið skref 3a til 3c. **Hóstað er eftir innöndun – skiptir það máli?** Þetta getur komið fyrir. Ef hylkið er tómt hefur nægilegt magn af lyfinu verið notað. **Örlítil brot af hylkinu finnast á tungunni – skiptir það máli?** Þetta getur komið fyrir. Það er ekki skaðlegt. Líkurnar á að hylkið brotni í lítil brot aukast ef hylkið er gatað oftar en einu sinni.	**Hreinsun innöndunartækisins** Þurrkið munnstykkið að innan og utan með hreinum, þurrum kusklausum klút til að fjarlægja leifar af dufti. Haldið innöndunartækinu þurru. Aldrei má þvo innöndunartækið með vatni. **Förgun innöndunar-tækisins eftir notkun** Farga skal innöndunar-tækinu eftir að öll hylkin í pakkningunni hafa verið notuð. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf og innöndunartæki sem ekki þarf lengur að nota.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/862/001-008

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. september 2013
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. maí 2018

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

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 lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR STAKPAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Ultibro Breezhaler 85 mikrog/43 mikrog innöndunarduft, hörð hylki
indacaterol/glycopyrronium

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 110 míkrógrömm af indacateroli og 50 míkrógrömm af glycopyrronium. Magn indacaterols og glycopyrronium sem andað er að sér er 85 míkrógrömm (samsvarar 110 míkrógrömmum af indacaterol maleati) og 43 míkrógrömm (samsvarar 54 míkrógrömmum af glycopyrronium brómíði), talið í sömu röð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: laktósa og magnesíumsterat.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft, hart hylki

6 x 1 hylki + 1 innöndunartæki
10x1 hylki + 1 innöndunartæki
12 x 1 hylki + 1 innöndunartæki
30 x 1 hylki + 1 innöndunartæki
90 x 1 hylki + 1 innöndunartæki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einungis til notkunar með innöndunartækinu sem fylgir í pakkningunni.
Ekki má gleypa hylkin.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til innöndunar
Meðferð í 90 daga [90 x 1 hylki + 1 innöndunartæki einungis].

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ 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 VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Farga skal innöndunartækinu í hverri pakkningu þegar öll hylkin í pakkningunni hafa verið notuð.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið hylkin í upprunalegu þynnupakkningunni til varnar gegn raka og takið þau ekki úr þynnunni fyrr 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/1/13/862/001	6 hylki + 1 innöndunartæki
EU/1/13/862/007	10 hylki + 1 innöndunartæki
EU/1/13/862/002	12 hylki + 1 innöndunartæki
EU/1/13/862/003	30 hylki + 1 innöndunartæki
EU/1/13/862/004	90 hylki + 1 innöndunartæki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ultibro Breezhaler

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

Ultibro Breezhaler 85 mikrog/43 mikrog innöndunarduft, hörð hylki
indacaterol/glycopyrronium

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 110 míkrógrömm af indacateroli og 50 míkrógrömm af glycopyrronium. Magn indacaterols og glycopyrronium sem andað er að sér er 85 míkrógrömm (samsvarar 110 míkrógrömmum af indacaterol maleati) og 43 míkrógrömm (samsvarar 54 míkrógrömmum af glycopyrronium brómíði), talið í sömu röð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: laktósa og magnesíumsterat.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft, hart hylki

Fjölpakkning: 96 hylki (4 pakkningar sem hver inniheldur 24 x 1) + 4 innöndunartæki.
Fjölpakkning: 150 hylki (15 pakkningar sem hver inniheldur 10 x 1) + 15 innöndunartæki.
Fjölpakkning: 150 hylki (25 pakkningar sem hver inniheldur 6 x 1) + 25 innöndunartæki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ 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 VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Farga skal innöndunartækinu í hverri pakkningu þegar öll hylkin í pakkningunni hafa verið notuð.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið hylkin í upprunalegu þynnupakkningunni til varnar gegn raka og takið þau ekki úr þynnunni fyrr 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/1/13/862/005	Fjölpakkning með 4 pakkningum (24 hylki + 1 innöndunartæki)
EU/1/13/862/008	Fjölpakkning með 15 pakkningum (10 hylki + 1 innöndunartæki)
EU/1/13/862/006	Fjölpakkning með 25 pakkningum (6 hylki + 1 innöndunartæki)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ultibro Breezhaler

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

INNRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Ultibro Breezhaler 85 mikrog/43 mikrog innöndunarduft, hörð hylki
indacaterol/glycopyrronium

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 110 míkrógrömm af indacateroli og 50 míkrógrömm af glycopyrronium. Magn indacaterols og glycopyrronium sem andað er að sér er 85 míkrógrömm (samsvarar 110 míkrógrömmum af indacaterol maleati) og 43 míkrógrömm (samsvarar 54 míkrógrömmum af glycopyrronium brómíði), talið í sömu röð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: laktósa og magnesíumsterat.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft, hart hylki

24 x 1 hylki + 1 innöndunartæki. Hluti af fjölpakkningu. Má ekki selja stakan.
10 x 1 hylki + 1 innöndunartæki. Hluti af fjölpakkningu. Má ekki selja stakan.
6 x 1 hylki + 1 innöndunartæki. Hluti af fjölpakkningu. Má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ 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 VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Farga skal innöndunartækinu i hverri pakkningu þegar öll hylkin í pakkningunni hafa verið notuð.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið hylkin í upprunalegu þynnupakkningunni til varnar gegn raka og takið þau ekki úr þynnunni fyrr 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/1/13/862/005	Fjölpakkning með 4 pakkningum (24 hylki + 1 innöndunartæki)
EU/1/13/862/008	Fjölpakkning með 15 pakkningum (10 hylki + 1 innöndunartæki)
EU/1/13/862/006	Fjölpakkning með 25 pakkningum (6 hylki + 1 innöndunartæki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ultibro Breezhaler

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. ANNAÐ

1	Setjið hylkið í
2	Gatið og sleppið
3	Andið djúpt inn
Kanna	Kannið hvort hylkið sé tómt

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Ultibro Breezhaler 85 mikrog/43 mikrog innöndunarduft
indacaterol/glycopyrronium

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Einungis til innöndunar

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Ultibro Breezhaler 85 míkrógrömm/43 míkrógrömm innöndunarduft, hörð hylki
indacaterol/glycopyrronium

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, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins 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 lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn 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 Ultibro Breezhaler og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ultibro Breezhaler
3. Hvernig nota á Ultibro Breezhaler
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ultibro Breezhaler
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Notkunarleiðbeiningar fyrir Ultibro Breezhaler

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

Upplýsingar um Ultibro Breezhaler
Lyfið inniheldur tvö virk efni, indacaterol og glycopyrronium. Þau tilheyra flokki lyfja sem kallast berkjuvíkkandi lyf.

Við hverju Ultibro Breezhaler er notað
Lyfið 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 spennast vöðvarnir umhverfis öndunarveginn. Þetta gerir öndunina erfiðari. Lyfið kemur í veg fyrir að þessir vöðvar í lungunum spennist, sem auðveldar loftstreymi inn og út úr lungunum.

Ef þú notar lyfið einu sinni á sólarhring mun það hjálpa til við að draga úr þeim áhrifum sem langvinn lungateppa hefur á daglegt líf þitt.

2. Áður en byrjað er að nota Ultibro Breezhaler

Ekki má nota Ultibro Breezhaler
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir indacateroli eða glycopyrronium eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitið ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Ultibro Breezhaler er notað ef eitthvað af eftirtöldu á við um þig:
- þú ert með astma - þetta lyf á ekki að nota til meðferðar við astma.
- þú ert með hjartasjúkdóma.
- þú færð flog eða krampaköst.
- þú ert með skjaldkirtilssjúkdóm (ofstarfsemi í skjaldkirtli).
- þú ert með sykursýki.
- þú notar önnur lyf við lungnasjúkdómnum sem innihalda svipuð virk efni (af sama lyfjaflokki) og eru í Ultibro Breezhaler (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Ultibro Breezhaler“).

- þú ert með nýrnasjúkdóm.
- þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- þú ert með augnsjúkdóm sem kallast þrönghornsgláka.
- þú átt í erfiðleikum með þvaglát.

Ráðfærðu þig við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þú notar þetta lyf ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss).

Meðan á meðferð með Ultibro Breezhaler stendur

- **Hættu að nota lyfið og leitaðu strax læknishjálpar** ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldu:
  - verk eða óþægindum í auga, tímabundinni þokusýn, sérð geislabaug eða litaðar flygsur ásamt roða í augum – þetta geta verið einkenni bráðrar þrönghornsgláku.
  - erfiðleikum við að anda eða kyngja, þrota í tungu, vörum eða andliti, útbrotum, kláða og ofsakláða (einkenni ofnæmisviðbragða).
  - þyngslum fyrir brjósti, hósta, heyrir hvæs við öndun eða færð mæði strax eftir að hafa notað lyfið – þetta geta verið einkenni ástands sem kallast berkjukrampar vegna öfugra áhrifa.
- **Segðu lækninum strax frá því** ef ekki dregur úr einkennum langvinnrar lungnateppu, t.d. mæði, önghljóðum eða hósta, eða þau versna.

Ultibro Breezhaler er notað sem viðvarandi meðferð við langvinnri lungnateppu. Ekki nota lyfið til að meðhöndla bráð köst mæði eða hvæsandi öndun.

Börn og unglingar

Börn og unglingar yngri en 18 ára mega ekki nota þetta lyf. Það er vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Ultibro Breezhaler

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

Segðu lækninum eða lyfjafræðingi sérstaklega frá því ef þú notar:

- einhver lyf sem geta líkst Ultibro Breezhaler (innihalda svipuð virk efni).
- lyf sem kallast beta blokkar sem geta verið 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 (bjúgtöflur) notuð við háum blóðþrýstingi (svo sem hýdróklórtíazíð),
  - lyf við öndunarerfiðleikum (svo sem teofyllin).

Meðganga og brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins hjá konum á meðgöngu og ekki er vitað hvort virku efnin í lyfinu fara yfir í brjóstamjólk. Indacaterol sem er annað af virku efnunum í Ultibro Breezhaler getur komið í veg fyrir fæðingarhríðir vegna áhrifa þess á legið.

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Þú mátt ekki nota Ultibro Breezhaler nema læknirinn ráðleggi þér að gera það.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að lyfið hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar getur lyfið valdið sundli (sjá kafla 4). Ef þig sundlar meðan á þú ert að nota lyfið skaltu hvorki aka né nota vélar.

Ultibro Breezhaler inniheldur laktósa (mjólkursykur)
Lyfið inniheldur laktósa (mjólkursykur) (23,5 mg í hverju hylki). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

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

3. Hvernig nota á Ultibro Breezhaler

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

Skammtur sem á að nota af Ultibro Breezhaler
Venjulegur skammtur er innihald eins hylkis til innöndunar á hverjum degi.
Þú þarft einungis að anda lyfinu að þér einu sinni á sólarhring því áhrif lyfsins vara í 24 klst. Ekki nota meira en læknirinn segir til um.

Aldraðir (75 ára og eldri)
Þeir sem eru 75 ára eða eldri mega nota lyfið í sömu skömmtum og aðrir fullorðnir.

Hvenær nota á Ultibro Breezhaler
Notaðu lyfið á sama tíma dagsins á hverjum degi. Þetta mun einnig hjálpa þér að muna eftir að nota lyfið.
Þú mátt anda Ultibro Breezhaler að þér hvenær sem er, fyrir eða eftir neyslu matar eða drykkjar.

Hvernig nota á Ultibro Breezhaler
- Ultibro Breezhaler er ætlað til innöndunar.
- Í pakkningunni eru innöndunartæki og hylki (í þynnum) sem innihalda lyfið í innöndunardufti. Notaðu hylkin einungis með innöndunartækinu sem fylgir í pakkningunni (Ultibro Breezhaler innöndunartæki). Hylkin eiga að vera í þynnunni þar til þú þarft að nota þau.
- Flettu bakhliðinni af þynnunni til að opna hana - ekki þrýsta hylkinu gegnum þynnuna.
- Þegar þú byrjar á nýrri pakkningu skaltu nota nýja Ultibro Breezhaler innöndunartækið sem fylgir með pakkningunni.
- Farga skal innöndunartækinu í hverri pakkningu þegar öll hylkin í pakkningunni hafa verið notuð.
- 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 Ultibro Breezhaler en mælt er fyrir um
Ef þú hefur andað að þér of miklu af lyfinu eða ef einhver annar hefur notað hylkin þín fyrir slysni skaltu tafarlaust láta lækninn vita eða fara á næstu bráðamóttöku. Sýndu Ultibro Breezhaler pakkninguna. Þörf getur verið á læknishjálp. Verið getur að hjartað slái hraðar en venjulega eða þú getur fengið höfuðverk, fundið fyrir syfju, ógleði eða þurft að kasta upp, eða þú getur fundið fyrir sjóntruflunum, hægðatregðu eða átt í erfiðleikum með þvaglát.

Ef gleymist að nota Ultibro Breezhaler
Ef þú gleymir að anda að þér skammti á venjulegum tíma, skaltu anda að þér einum skammti eins fljótt og hægt er sama dag. Andaðu síðan að þér næsta skammti eins og venjulega daginn eftir. Ekki anda að þér fleiri en einum skammti sama daginn.

Lengd meðferðar með Ultibro Breezhaler
– Haltu áfram að nota Ultibro Breezhaler eins lengi og læknirinn segir til um.
– Langvinn lungnateppa er langvinnur sjúkdómur svo að þú skalt nota lyfið **á hverjum degi** en ekki einungis þegar þú færð öndunarerfiðleika eða önnur einkenni langvinnrar lungnateppu.

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

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins 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:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- erfiðleikar við að anda eða kyngja, þroti í tungu, vörum eða andliti, ofsakláði, útbrot – þetta geta verið einkenni ofnæmisviðbragða.
- þreyta eða mikill þorsti, aukin matarlyst án þyngdaraukningar og fólk þarf að pissa meira en venjulega – þetta geta verið einkenni of hás blóðsykurs (blóðsykurshækkunar).

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- herpingsverkur fyrir brjósti ásamt aukinni svitamyndun – þetta getur verið alvarlegur hjartasjúkdómur (blóðþurrðarhjartasjúkdómur).
- þroti aðallega í tungu, vörum, andliti eða hálsi (hugsanleg einkenni ofnæmisbjúgs).
- öndunarerfiðleikar ásamt blásturshljóði eða hósta.
- verkur í auga eða óþægindi, tímabundin þokusýn, fólk sér geislabauga eða litaðar flygsur ásamt roða í augum – þetta geta verið einkenni gláku.
- óreglulegur hjartsláttur.

Leitaðu strax læknisaðstoðar ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum alvarlegu aukaverkunum.

Aðrar aukaverkanir geta verið:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- stíflað nef, hnerri, hósti, höfuðverkur með eða án hita – þetta geta verið einkenni sýkingar í efri hluta öndunarvegar.

Algengar
- bæði særindi í hálsi og nefrennsli – þetta geta verið einkenni nefkoksbólgu.
- sársaukafull og tíð þvaglát – þetta geta verið einkenni þvagfærasýkingar sem kallast blöðrubólga.
- þrýstingur eða verkur í kinnum og enni – þetta geta verið einkenni ennis- og kinnholubólgu.
- nefrennsli eða nefstífla.
- sundl.
- höfuðverkur.
- hósti.
- særindi í hálsi.
- óþægindi í maga, meltingartruflanir.
- tannskemmdir.
- erfiðleikar og verkir við þvaglát – þetta geta verið einkenni teppu í þvagblöðru eða þvagteppu.
- hiti.
- brjóstverkur.

Sjaldgæfar
- erfiðleikar með svefn.
- hraður hjartsláttur.
- hjartsláttarónot – einkenni óeðlilegs hjartsláttar.
- breyting á rödd (hæsi).
- blóðnasir.
- niðurgangur eða kviðverkir.
- munnþurrkur.
- kláði eða útbrot.
- verkir sem hafa áhrif á vöðva, liðbönd, sinar, liði og bein.
- vöðvakrampar.
- vöðvaverkir, sársauki eða eymsli.
- verkir í hand- eða fótleggjum.
- þroti á höndum ökklum og fótum.
- þreyta.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)
- náladofi eða dofi.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða 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 Ultibro 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 25°C.

Geymið hylkin í upprunalegu þynnupakkningunni til varnar gegn raka og takið þau ekki úr þynnunni fyrr en rétt fyrir notkun.

Farga skal innöndunartækinu í hverri pakkningu þegar búið er að nota öll hylkin í pakkningunni.

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

Ultibro Breezhaler inniheldur
- Virku innihaldsefnin eru indacaterol (sem maleat) og glycopyrronium brómíð. Hvert hylki inniheldur 143 míkrógrömm af indacaterol maleati sem samsvarar 110 míkrógrömmum af indacateroli og 63 míkrógrömm af glycopyrronium brómíði sem samsvarar 50 míkrógrömmum af glycopyrronium. Skammturinn sem er gefinn (skammturinn sem kemur úr munnstykki innöndunartækisins) samsvarar 85 míkrógrömmum af indacateroli (samsvarar

110 míkrógrömmum af indacaterol maleati) og 43 míkrógrömmum af glycopyrronium (samsvarar 54 míkrógrömmum af glycopyrronium brómíði).
- Önnur innihaldsefni í innöndunarduftinu eru laktósaeinhýdrat og magnesíumsterat (sjá kafla 2 undir „Ultibro Breezhaler inniheldur laktósa (mjólkursykur)“).
- Innihaldsefnin í hylkisskelinni eru hýprómellósi, kalsíumklóríð, tartrasín (E102) og svart (hetta) og blátt (bolur) prentblek.
    - Innihaldsefnin í svarta prentblekinu (hetta) eru gljálakk (E904), própýlenglýkól, ammóníumhýdroxíð, kalíumhýdroxíð og járnoxíð, svart (E172).
    - Innihaldsefnin í bláa prentblekinu (bolur) eru gljálakk (E904), indigókarmín (E132) og títantvíoxíð (E171).

Lýsing á útliti Ultibro Breezhaler og pakkningastærðir

Ultibro Breezhaler 85 míkrógrömm/43 míkrógrömm innöndunarduft, hörð hylki eru gegnsæ og gul og innihalda hvítt eða því sem næst hvítt duft. Þau eru með kóða lyfsins „IGP110.50“ áprentaðan með bláu neðan við tvær bláar rendur á bolnum og merki fyrirtækisins (⏻) áprentuðu með svörtu á hettunni.

Í pakkningunni er tæki sem kallast innöndunartæki, ásamt hylkjum í þynnum. Hver þynna inniheldur annað hvort 6 eða 10 hörð hylki.

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fáanlegar:
Stakar pakkningar sem innihalda 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 eða 90x1 hart hylki, ásamt 1 innöndunartæki.

Fjölpakkningar sem innihalda 96 (4 pakkningar sem hver inniheldur 24x1) hörð hylki og 4 innöndunartæki.
Fjölpakkningar sem innihalda 150 (15 pakkningar sem hver inniheldur 10x1) hörð hylki og 15 innöndunartæki.
Fjölpakkningar sem innihalda 150 (25 pakkningar sem hver inniheldur 6x1) hörð hylki og 25 innöndunartæki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar hérlendis.

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 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

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

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

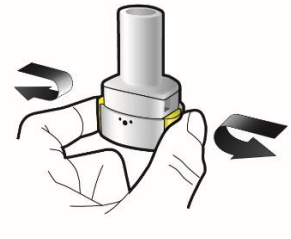
Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

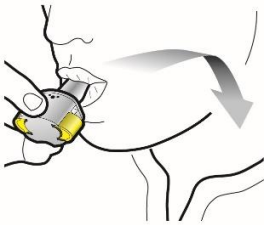
Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu

Lesið **Leiðbeiningar um notkun** alveg til enda áður en Ultibro Breezhaler er notað.

Setjið hylkið í



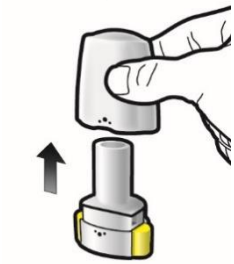
Gatið og sleppið



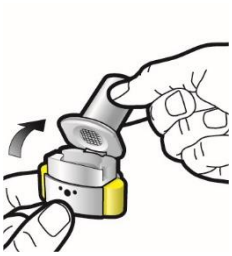
Andið djúpt inn

Kannið hvort hylkið sé tómt

1

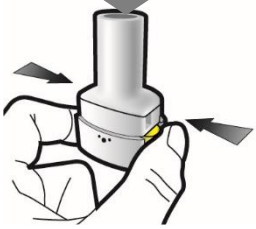


Skref 1a:
Dragið hettuna af



Skref 1b:
Opnið innöndunartækið

2

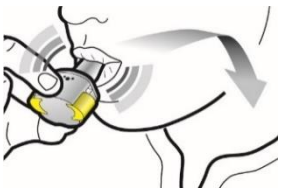


Skref 2a:
Gatið hylkið einu sinni
Haldið innöndunartækinu uppréttu.
Gatið hylkið með því að þrýsta þétt á báða hliðarhnappana samtímis.
Það á að heyrast smellur þegar hylkið gatast.
Gatið hylkið einungis einu sinni.

Skref 2b:
Sleppið hliðarhnöppunum

3

Skref 3a:
Andið alveg frá
Ekki blása í innöndunartækið.



Skref 3b:
Andið lyfinu djúpt inn
Haldið innöndunartækinu eins og sýnt er á myndinni.
Setjið munnstykkið í munninn og umlykið þétt með vörunum.
Ekki þrýsta á hliðarhnappana.

Kann a

Kannið hvort hylkið sé tómt
Opnið innöndunartækið til að sjá hvort eitthvað duft sé eftir í hylkinu.

Ef duft er eftir í hylkinu:
- Lokið innöndunartækinu.
- Endurtakið skref 3a til 3c.

Duft eftir

tómt

Skref 1c:
Hylki fjarlægt
Takið eina þynnuna af þynnuspjaldinu.
Opnið þynnuna og fjarlægið hylkið.
Ekki þrýsta hylkinu í gegnum þynnuna.
Ekki gleypa hylkið.

Skref 1d:
Hylkið sett í
Aldrei má setja hylki beint ofan í munnstykkið.

Skref 1e:
Lokið innöndunartækinu

Andið inn hratt og eins djúpt og er mögulegt.
Við innöndun heyrist þytur.
Við innöndun gæti fundist bragð af lyfinu.

Skref 3c:
Haldið niðri andanum
Haldið niðri andanum í allt að 5 sekúndur.

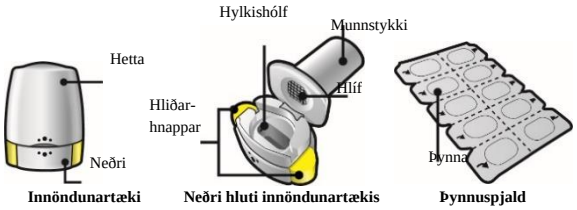
Fjarlægið tómt hylki
Setjið tóma hylkið í heimilissorpið.
Lokið innöndunartækinu og setjið hettuna aftur á.

Mikilvægar upplýsingar

- Ultibro Breezhaler hylki á alltaf að geyma í þynnuspjaldinu og aðeins skal taka þau úr rétt fyrir notkun.
- Ekki þrýsta hylkinu í gegnum þynnuna þegar það er tekið úr þynnunni.
- Ekki gleypa hylkið.
- Ekki nota Ultibro Breezhaler hylki með neinu öðru innöndunartæki.
- Ekki nota Ultibro Breezhaler innöndunartæki til að taka önnur lyf í hylkjum.
- Aldrei setja hylkið í munninn eða í munnstykkið á innöndunartækinu.
- Ekki þrýsta á hliðarhnappana oftar en einu sinni.
- Ekki blása í munnstykkið.
- Ekki þrýsta á hliðarhnappana á meðan andað er inn um munnstykkið.
- Ekki snerta hylkin með blautum höndum.
- Aldrei má þvo innöndunartækið með vatni.

Pakkningin með Ultibro Breezhaler innöndunartæki inniheldur:

- Eitt Ultibro Breezhaler innöndunartæki
- Eitt eða fleiri þynnuspjöld, hvert inniheldur annaðhvort 6 eða 10 Ultibro Breezhaler hylki til notkunar í innöndunartækið



Algengar spurningar

Af hverju heyrðist ekki hljóð í innöndunartækinu þegar andað var inn?
Verið getur að hylkið sé fast í hylkishólfinu. Ef þetta gerist á að losa hylkið varlega með því að banka á neðri hluta innöndunartækisins. Andið lyfinu aftur inn með því að endurtaka skref 3a til 3c.

Hvað á að gera ef duft er eftir inni í hylkinu?
Ekki hefur verið notað nægilegt magn af lyfinu. Lokið innöndunartækinu og endurtakið skref 3a til 3c.

Hóstað er eftir innöndun – skiptir það máli?
Þetta getur komið fyrir. Ef hylkið er tómt hefur nægilegt magn af lyfinu verið notað.

Örlítil brot af hylkinu finnast á tungunni – skiptir það máli?
Þetta getur komið fyrir. Það er ekki skaðlegt. Líkurnar á að hylkið brotni í lítil brot aukast ef hylkið er gatað oftar en einu sinni.

Hreinsun innöndunartækisins
Þurrkið munnstykkið að innan og utan með hreinum, þurrum kusklausum klút til að fjarlægja leifar af dufti. Haldið innöndunartækinu þurru. Aldrei má þvo innöndunartækið með vatni.

Förgun innöndunartækisins eftir notkun
Farga skal innöndunartækinu eftir að öll hylkin í pakkningunni hafa verið notuð. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf og innöndunartæki sem ekki þarf lengur að nota.