

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xoterna Breezhaler 85 mikrogram/43 mikrogram inhalasjonspulver, harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 143 mikrogram indakaterol maleat tilsvarende 110 mikrogram indakaterol og 63 mikrogram glykopyrroniumbromid tilsvarende 50 mikrogram glykopyrronium.

Hver avgitt dose (dosen som forlater munnstykket på inhalatoren) inneholder 110 mikrogram indakaterol maleat tilsvarende 85 mikrogram indakaterol og 54 mikrogram glykopyrroniumbromid tilsvarende 43 mikrogram glykopyrronium.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 23,5 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, hard kapsel (inhalasjonspulver).

Kapsler med gjennomsiktig gul hette og naturlig gjennomsiktig kapsel som inneholder hvitt eller nesten hvitt pulver, med produktkode "IGP110.50" trykket med blått under to blå linjer på kapselen og firmalogo () trykket med svart på hetten.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Xoterna Breezhaler er indisert som en bronkodilaterende vedlikeholdsbehandling for å lindre symptomer hos voksne pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er inhalasjon av innholdet i én kapsel én gang daglig ved bruk av Xoterna Breezhaler inhalator.

Det anbefales å ta Xoterna Breezhaler på samme tidspunkt på dagen, hver dag. Dersom en dose glemmes, skal dosen tas så snart som mulig samme dag. Pasienter skal anmodes om ikke å ta mer enn én dose daglig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Anbefalt dose av Xoterna Breezhaler kan brukes hos eldre pasienter (75 år og eldre).

Nedsatt nyrefunksjon

Anbefalt dose av Xoterna Breezhaler kan brukes hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom som krever dialyse skal den kun brukes dersom forventet nytte oppveier mulig risiko (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Anbefalt dose av Xoterna Breezhaler kan brukes hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Det er ingen data tilgjengelig for bruk av Xoterna Breezhaler hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, derfor skal det utvises forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Xoterna Breezhaler i den pediatriske populasjonen (under 18 år) ved indikasjonen KOLS. Sikkerhet og effekt av Xoterna Breezhaler hos barn har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun til inhalasjon. Kapslene må ikke svelges.

Kapslene må kun administreres ved bruk av Xoterna Breezhaler inhalator (se pkt. 6.6). Inhalatoren som kommer med hver ny forskrivning skal benyttes.

Pasienter skal instrueres i hvordan legemidlet administreres riktig. Man bør spørre pasienter som ikke opplever forbedret pust om de svelger legemidlet isteden for å inhalere det.

For instruksjoner vedrørende bruk av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Xoterna Breezhaler bør ikke gis sammen med andre langtidsvirkende beta-adrenerge agonister eller langtidsvirkende muskarinantagonister, de farmakoterapeutiske gruppene som virkestoffene i Xoterna Breezhaler tilhører (se pkt. 4.5).

Astma

Xoterna Breezhaler skal ikke brukes til å behandle astma på grunn av manglende dokumentasjon for denne indikasjonen.

Langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister kan øke risikoen for alvorlige astmarelaterte bivirkninger, inkludert astmarelatert død, når det brukes som behandling for astma.

Ikke til akutt bruk

Xoterna Breezhaler er ikke indisert for behandling av akutte episoder med bronkospasme.

Overfølsomhet

Akutte overfølsomhetsreaksjoner etter bruk av indakaterol eller glykopyrronium, som er virkestoffene i Xoterna Breezhaler, har vært rapportert. Hvis tegn på allergiske reaksjoner oppstår spesielt angioødem (vanskeligheter med å puste eller svelge, hevelse i tungen, lepper og ansikt), urtikaria eller hudutslett, skal behandlingen seponeres umiddelbart og alternativ behandling startes.

Paradoksall bronkospasme

Administrering av Xoterna Breezhaler kan medføre paradoksall bronkospasme som kan være livstruende. Dersom dette oppstår, skal behandlingen seponeres umiddelbart og erstattes med alternativ behandling.

Antikolinerge effekter forbundet med glykopyrronium

Trangvinkelglaukom

Det foreligger ingen tilgjengelige data for pasienter med trangvinkelglaukom, derfor bør Xoterna Breezhaler brukes med forsiktighet til disse pasientene.

Pasienter bør informeres om å stoppe bruken av Xoterna Breezhaler ved tegn og symptomer på akutt trangvinkelglaukom dersom noen av disse tegnene eller symptomene utvikles.

Urinretensjon

Det foreligger ingen tilgjengelige data for pasienter med urinretensjon, derfor bør Xoterna Breezhaler brukes med forsiktighet til disse pasientene.

Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon

En moderat gjennomsnittlig økning opptil 1,4 ganger i total systemisk eksponering (AUC_{last}) for glykopyrronium ble sett hos personer med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon, og opptil 2,2 ganger hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og terminal nyresykdom. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet under 30 ml/min/1,73 m²), inkludert de med terminal nyresykdom som trenger dialyse, skal Xoterna Breezhaler kun brukes dersom forventet nytte oppveier mulig risiko (se pkt. 5.2). Disse pasientene skal overvåkes nøye for mulige alvorlige bivirkninger.

Kardiovaskulære effekter

Xoterna Breezhaler må brukes med forsiktighet hos pasienter med kardiovaskulære sykdommer (koronararteriesykdom, akutt hjerteinfarkt, hjertearytmier, hypertensjon).

Beta₂-adrenerge agonister kan gi en klinisk signifikant kardiovaskulær effekt hos noen pasienter målt ved økt puls, blodtrykk og/eller symptomer. Hvis slike effekter forekommer med dette legemidlet, kan seponering være nødvendig. I tillegg har det vært rapportert at beta-adrenerge agonister medfører endringer i elektrokardiogram (EKG) som utflating av T-bølgen, forlengelse av QT-intervallet og senkning av ST-segmentet. Den kliniske signifikansen av disse observasjonene er imidlertid ikke kjent. Langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister (LABA) eller kombinasjonsprodukter som inneholder LABA, som Xoterna Breezhaler, bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent eller mistenkt forlenget QT-intervall eller som behandles med legemidler som påvirker QT-intervallet.

Pasienter med ustabil iskemisk hjertesykdom, venstre ventrikkel-svikt, tidligere hjerteinfarkt, arytmi (unntatt kronisk stabilt atrieflimmer), tidligere forlenget QT-syndrom eller hvis QTc (Fridericia-metoden) var forlenget (>450 ms) ble ekskludert fra de kliniske studiene, og det er derfor ingen erfaring med disse pasientgruppene. Xoterna Breezhaler må brukes med forsiktighet hos disse pasientgruppene.

Hypokalemi

Beta₂-adrenerge agonister kan medføre signifikant hypokalemi hos noen pasienter og kan potensielt gi kardiovaskulære bivirkninger. Reduksjon av serumkalium er vanligvis forbigående og tilskudd er vanligvis ikke nødvendig. Hos pasienter med alvorlig KOLS kan hypokalemi potenseres av hypoksi og samtidig behandling med andre legemidler og kan øke sannsynligheten for hjertearytmier (se pkt. 4.5).

Klinisk relevante effekter av hypokalemi er ikke observer i kliniske studier av Xoterna Breezhaler ved anbefalt terapeutisk dose (se pkt. 5.1).

Hyperglykemi

Inhalasjon av høye doser beta₂-adrenerge agonister kan medføre en økning av glukose i plasma. Etter initiering av behandling med Xoterna Breezhaler bør glukose i plasma følges nøyer hos pasienter med diabetes.

I langvarige kliniske studier forekom klinisk merkbare endringer i blodglukose hyppigere (4,9 %) hos pasienter behandlet med anbefalt dose Xoterna Breezhaler sammenlignet med placebo (2,7 %). Xoterna Breezhaler har ikke blitt undersøkt hos pasienter med diabetes mellitus som ikke er godt kontrollert, derfor er forsiktighet og god oppfølging anbefalt for disse pasientene.

Generelle lidelser

Xoterna Breezhaler må brukes med forsiktighet til pasienter med krampelidelser eller tyreotoksikose og hos pasienter som er uvanlig følsomme overfor beta₂-adrenerge agonister.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av oralt inhalert indakaterol og glykopyrronium, ved steady state for begge virkestoffer, påvirker ikke farmakokinetikken for noen av virkestoffene.

Det er ikke utført spesifikke interaksjoner med Xoterna Breezhaler. Informasjon om potensialet for interaksjoner er basert på potensialet for hvert av de to virkestoffene.

Samtidig bruk anbefales ikke

Adrenerge betablokkere

Adrenerge betablokkere kan svekke eller antagonisere effekten av beta₂-adrenerge agonister. Xoterna Breezhaler bør derfor ikke gis sammen med adrenerge betablokkere (inkludert øyedråper) med mindre det ikke er mulig å unngå. Hvis det er nødvendig bør kardioselektive adrenerge betablokkere foretrekkes, men de skal gis med forsiktighet.

Antikolinergika

Samtidig administrasjon av Xoterna Breezhaler med andre legemidler som inneholder antikolinergika er ikke undersøkt og anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

Sympatomimetika

Samtidig administrasjon av andre sympatomimetika (alene eller som del av kombinasjonsbehandling) kan potensere bivirkningene av indakaterol (se pkt. 4.4).

Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk

Hypokalemisk behandling

Samtidig hypokalemisk behandling med metylxantinderivater, steroider eller ikke-kaliumsparende diuretika kan potensere den mulige hypokalemiske effekten av beta₂-adrenerge agonister og skal derfor brukes med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Tas hensyn til ved samtidig bruk

Metabolske og transportørbaserte interaksjoner

Hemming av faktorer som er viktige for utskillelse av indakaterol, CYP3A4 og P-glykoprotein (P-gp) øker systemisk eksponering for indakaterol opp til to ganger. Man har sikkerhetserfaring med indakaterolbehandling i kliniske studier av opptil ett års varighet med doser opptil to ganger maksimal anbefalt indakateroldose, og den økte eksponeringen forårsaket av interaksjoner medfører derfor ingen nye bekymringer vedrørende sikkerhet.

Cimetidin eller andre hemmere av organisk kationtransport

I en klinisk studie med friske frivillige økte cimetidin, en hemmer av organisk kationtransport som trolig bidrar til renal utskillelse av glykopyrronium, total eksponering (AUC) for glykopyrronium med 22 % og reduserte renal utskillelse med 23 %. Basert på størrelsen av disse endringene forventes ingen klinisk relevant legemiddelinteraksjon når glykopyrronium tas samtidig med cimetidin eller andre hemmere av organisk kationtransport.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av Xoterna Breezhaler hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet ved klinisk relevant eksponering (se pkt. 5.3).

Indakaterol kan hemme fødsel på grunn av relakserende effekt på glatt muskulatur i livmoren. Derfor bør Xoterna kun brukes under graviditet dersom forventet nytte oppveier for mulig risiko for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent om indakaterol, glykopyrronium og deres metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske/toksikologiske data har vist utskillelse av indakaterol, glykopyrronium og deres metabolitter i melk fra diegivende rotter. Bruk av Xoterna Breezhaler hos ammende kvinner bør kun vurderes dersom forventet nytte oppveier mulig risiko for barnet (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Reproduksjonsstudier og andre data for dyr indikerer ingen påvirkning av fertiliteten hos hanner eller hunner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dette legemidlet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, men tilfeller av svimmelhet kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammenstillingen av sikkerhetsinformasjonen er basert på erfaring med Xoterna Breezhaler og de individuelle virkestoffene.

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Erfaring med sikkerhet av Xoterna Breezhaler omfatter eksponering i inntil 15 måneder ved anbefalt terapeutisk dose.

Xoterna Breezhaler ga lignende bivirkninger som de individuelle komponentene. Da den inneholder indakaterol og glykopyrronium, kan typen og alvorlighetsgraden av bivirkningene for hvert av disse virkestoffene forventes for kombinasjonen.

Sikkerhetsprofilen karakteriseres av typiske antikolinerge og beta-adrenerge symptomer relatert til de individuelle komponentene i kombinasjonen. De vanligste bivirkningene som er relatert til legemidlet (minst 3 % av pasientene for Xoterna Breezhaler og også flere enn for placebo) var hoste, nasofaryngitt og hodepine.

Oppsummering av bivirkninger i tabellform

Bivirkninger oppdaget i kliniske studier og som spontanrapporter etter markedsføring er listet opp etter MedDRA organklasser (tabell 1). Innen hver organklasse er bivirkningene rangert etter frekvens, med de mest frekvente bivirkningene først. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene rangert etter synkende alvorlighetsgrad. Følgende frekvensinndeling er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Bivirkninger

Bivirkninger	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Infeksjon i øvre luftveier	Svært vanlige
Nasofaryngitt	Vanlige
Urinveisinfeksjon	Vanlige
Sinusitt	Vanlige
Rhinitt	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	
Hypersensitivitet	Vanlige
Angioødem ²	Mindre vanlige
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	
Hyperglykemi og diabetes mellitus	Vanlige
Psykiatriske lidelser	
Insomni	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	
Svimmelhet	Vanlige
Hodepine	Vanlige
Parestesi	Sjeldne
Øyesykdommer	
Glaukom ¹	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	
Iskemisk hjertesykdom	Mindre vanlige
Atrieflimmer	Mindre vanlige
Takykardi	Mindre vanlige
Palpitasjoner	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Hoste	Vanlige
Orofaryngal smerte inkludert halsirritasjon	Vanlige
Paradoksalt bronkospasme	Mindre vanlige
Dysfoni	Mindre vanlige
Epistakse	Mindre vanlige

Gastrointestinale sykdommer	
Dyspepsi	Vanlige
Tannr�te	Vanlige
Gastroenteritt	Mindre vanlige
Munnt�rrhet	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	
Kl�e/utslett	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Muskel/skjelett-smerter	Mindre vanlige
Muskelspasmer	Mindre vanlige
Myalgi	Mindre vanlige
Smerter i ekstremitetene	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	
Bl�reobstruksjon og urinretensjon	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner administrasjonsstedet	
Pyreksi ¹	Vanlige
Brystsmerter	Vanlige
Perifert �dem	Mindre vanlige
Utmattelse	Mindre vanlige

¹ Bivirkning som er observert med Xoterna Breezhaler, men ikke med de individuelle virkestoffene.

² Spontanrapporter er mottatt etter markedsføring; frekvensen er imidlertid beregnet basert på data fra kliniske studier.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hoste var vanlig, men vanligvis av mild intensitet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen klinisk relevante data om overdosering ved bruk av Xoterna Breezhaler.

En overdose kan gi unormalt kraftige effekter typisk for beta₂-adrenerge stimulerende midler, f.eks. takykardi, tremor, palpitasjoner, hodepine, kvalme, oppkast, søvnighet, ventrikulære arytmier, metabolsk acidose, hypokalemi og hyperglykemi eller indusere antikolinerge effekter slik som økt intraokulært trykk (som fører til smerter, synsforstyrrelser eller rødhet i øyet), forstoppelse eller problemer med vannlating. Støttende og symptomatisk behandling er indisert. I alvorlige tilfeller bør pasienten legges inn på sykehus. Bruk av kardioselektive betablokkere kan vurderes til behandling av beta₂-adrenerge effekter, men kun under tilsyn av en lege og med stor forsiktighet siden bruk av betablokkere kan medføre bronkospasme.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved obstruktiv lungesykdom, adrenergika i kombinasjon med antikolinergika, ATC-kode: R03A L04

Virkningsmekanisme

Xoterna Breezhaler

Når indakaterol og glykopyrronium administreres sammen i Xoterna Breezhaler, gir de ulike virkningsmekanismene, som inkluderer ulike målreseptorer og veier for å oppnå muskelavslappende effekt, en additiv effekt. På grunn av forskjell i tetthet av β_2 -adrenoseptorer og M3-reseptorer i sentrale versus perifere luftveier, vil β_2 -agonister være mer effektive i å relaksere perifere luftveier, mens en antikolinerg substans kan være mer effektiv i sentrale luftveier. Det kan derfor være gunstig med en kombinasjon av en β_2 -adrenerg agonist og en muskarinantagonist for bronkodilatasjon i både de perifere og sentrale luftveier av den humane lungen.

Indakaterol

Indakaterol er en langtidsvirkende β_2 -adrenerg agonist for administrering én gang daglig. Farmakologiske effekter av β_2 -adrenoseptor-agonister, inkludert indakaterol, kan, i det minste delvis, tilskrives stimulering av intracellulær adenylcyclase. Dette enzymet katalyserer omdannelse av adenosintrifosfat (ATP) til syklisk-3', 5'-adenosinmonofosfat (syklisk AMP). Økt nivå av syklisk AMP medfører relaksering av bronkienes glattmuskulatur. *In vitro*-studier har vist at indakaterol har flere ganger større agonistaktivitet på β_2 -reseptorer sammenlignet med β_1 - og β_3 -reseptorer.

Ved inhalasjon virker indakaterol lokalt i lungene som en bronkodilatator. Indakaterol er en partiell agonist på den humane β_2 -adrenerge reseptoren ved nanomolar potens.

β_2 -adrenerge reseptorer er de dominerende adrenerge reseptorene i bronkienes glattmuskulatur og β_1 -adrenerge reseptorer er de dominerende reseptorene i menneskehjertet, men det er også β_2 -adrenerge reseptorer i menneskehjertet. Disse utgjør 10-50 % av det totale antallet adrenerge reseptorer. Deres tilstedeværelse i hjertet gir en mulighet for at selv veldig selektive β_2 -adrenerge agonister kan ha effekter på hjertet.

Glykopyrronium

Glykopyrronium er en inhalerbar, langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (antikolinerg) for bronkodilaterende vedlikeholdsbehandling av KOLS én gang daglig. Parasympatiske nerver er de viktigste bronkokonstringerende nervebanene i luftveiene og kolinerg spenning er nøkkelkomponenten for reversering av luftstrømsobstruksjonen i KOLS. Glykopyrronium virker ved å hemme den bronkokonstringerende virkningen acetylolin har på glatte muskelceller, og dermed dilatere luftveiene.

Glykopyrroniumbromid er en muskarinerg reseptorantagonist med høy affinitet. Det er blitt vist en selektivitet i overkant av 4 ganger høyere overfor humane M3-reseptorer enn overfor humane M2-reseptorer ved undersøkelse av radioaktiv binding.

Farmakodynamiske effekter

Kombinasjonen av indakaterol og glykopyrronium i Xoterna Breezhaler viste hurtig innsettende effekt i løpet av 5 minutter etter dosering. Effekten forblir konstant gjennom hele doseringsintervallet på 24 timer.

Gjennomsnittlig bronkodilaterende effekt som ble oppnådd ved gjentatte målinger av FEV₁ i løpet av 24 timer var 320 ml etter 26 ukers behandling. Effekten var signifikant større for Xoterna Breezhaler, sammenlignet med indakaterol, glykopyrronium eller tiotropium alene (forskjell på 110 ml, for hver sammenligning).

De var ingen tegn til takyfyksemi av effekten til Xoterna Breezhaler over tid sammenlignet med placebo eller noen av virkestoffene som monoterapi.

Effekter på hjerterytme

Effekter på hjerterytme ble undersøkt hos friske frivillige etter en enkeltdose på 4 ganger den anbefalte terapeutiske dosen av Xoterna Breezhaler administrert i fire dosenivåer med én times mellomrom og sammenlignet med effekten av placebo, indakaterol, glykopyrronium og salmeterol.

Den største økningen i tidstilpasset hjerterytme sammenlignet med placebo var +5,69 bpm (90 % KI [2,71, 8,66]), den største reduksjonen var -2,51 bpm (90 % KI [-5,48, 0,47]). Samlet sett ble det ikke over tid sett en farmakodynamisk effekt av Xoterna Breezhaler på hjerterytmen.

Hjerterytmen hos KOLS-pasienter ble undersøkt ved supratherapeutiske doser. Det var ingen relevante effekter av Xoterna Breezhaler på gjennomsnittlig hjerterytme i løpet av 24 timer. Hjerterytmen ble vurdert etter 30 minutter, 4 timer og 24 timer.

QT-intervall

En grundig QT-studie (TQT) med høye doser inhalert indakaterol (inntil to ganger maksimal anbefalt terapeutisk dose) hos friske frivillige viste ingen klinisk relevante effekter på QT- intervall. Tilsvarende så man for glykopyrronium ingen QT-forlengelse i en TQT-studie etter inhalasjon av en dose på 8 ganger den anbefalte terapeutiske dosen.

Effekten av Xoterna Breezhaler på QTc-intervallet ble undersøkt hos friske frivillige etter inhalasjon av Xoterna Breezhaler inntil 4 ganger den anbefalte terapeutiske dosen gitt i 4 dosetrinn fordelt på ett hver time. Den største forskjellen i sammenfall av tid versus placebo var 4,62 ms (90 % KI 0,40, 8,85 ms), den største reduksjonen i sammenfall av tid var -2,71 ms (90 % KI -6,97, 1,54 ms), som indikerer at Xoterna Breezhaler ikke hadde noen relevant påvirkning på QT-intervallet, slik det var forventet ut ifra egenskapene til virkestoffene.

Hos KOLS-pasienter medførte doser av Xoterna Breezhaler mellom 116 mikrogram/86 mikrogram og 464 mikrogram/86 mikrogram, som er høyere enn terapeutiske doser, en større andel pasienter med økning i QTcF versus baseline mellom 30 ms og 60 ms (variasjon fra 16,0 % til 21,6 % versus 1,9 % for placebo), men det var ingen økning i QTcF som var > 60 ms fra baseline. Det høyeste dosenivået på 464 mikrogram/86 mikrogram Xoterna Breezhaler viste også en høyere andel av absolutte QTcF-verdier > 450 ms (12,2 % versus 5,7 % for placebo).

Serumkalium og blodglukose

Effekten på serumkalium var svært liten (maksimal forskjell -0,14 mmol/liter sammenlignet med placebo) hos friske frivillige etter administrasjon av 4 ganger anbefalt terapeutisk dose av Xoterna Breezhaler. Den maksimale effekten på blodglukose var 0,67 mmol/liter.

Klinisk sikkerhet og effekt

Det kliniske fase III utviklingsprogrammet for Xoterna Breezhaler inkluderte seks studier, der mer enn 8 000 pasienter var inkludert: 1) en 26-ukers placebo- og aktiv-kontrollert studie (indakaterol én gang daglig, glykopyrronium én gang daglig, åpen fase med tiotropium én gang daglig); 2) en 26-ukers aktiv-kontrollert studie (flutikason/salmeterol to ganger daglig); 3) en 64-ukers aktiv-kontrollert studie (glykopyrronium én gang daglig, åpen fase med tiotropium én gang daglig); 4) en 52-ukers placebo-kontrollert studie; 5) en 3-ukers placebo- og aktiv-kontrollert (tiotropium én gang daglig) studie av treningstoleranse; og 6) en 52-ukers aktiv-kontrollert (flutikason/salmeterol to ganger daglig) studie.

I fire av disse studiene hadde de inkluderte pasientene diagnosen moderat til alvorlig KOLS. I 64-ukers-studien hadde de inkluderte pasientene alvorlig til svært alvorlig KOLS med en historie av ≥ 1 moderat eller alvorlig KOLS eksaserbasjon i foregående år. I den 52-ukers aktiv-kontrollerte studien hadde de inkluderte pasientene moderat til svært alvorlig KOLS med en historie av ≥ 1 moderat til alvorlig KOLS eksaserbasjon i foregående år.

Effekter på lungefunksjon

Xoterna Breezhaler ga klinisk signifikant forbedring av lungefunksjon (målt som forsert ekspiratorisk volum i ett sekund, FEV₁), i flere kliniske studier. I fase III-studier ble bronkodilatorende effekt observert innen 5 minutter etter første dose og ble opprettholdt i det 24 timers doseringsintervallet etter den første dosen. Det var ingen reduksjon i den bronkodilatorende effekten over tid.

Effektens størrelsesorden var avhengig av graden av reversibilitet av luftstrømsbegrensningen ved baseline (testet ved administrasjon av en korttidsvirkende muskarinerg antagonist og en korttidsvirkende beta₂-agonist bronkodilator): Pasienter med den laveste graden av reversibilitet ved baseline (< 5 %) viste generelt en lavere bronkodilatorende respons enn pasienter med en høyere grad av reversibilitet ved baseline (≥ 5 %). Ved uke 26 (primært endepunkt) økte Xoterna Breezhaler trough FEV₁ med 80 ml hos pasienter (Xoterna Breezhaler n=82; placebo n=42) med den laveste graden av reversibilitet (< 5 %) (p=0,053) og med 220 ml hos de pasientene (Xoterna Breezhaler n=392, placebo n=190) med en høyere grad av reversibilitet ved baseline (≥ 5 %) sammenlignet med placebo.

Trough og høyeste FEV₁:

Xoterna Breezhaler økte trough FEV₁ etter dosering med 200 ml sammenlignet med placebo ved primært endepunkt (p<0,001) ved 26 uker, og viste statistisk signifikante økninger sammenlignet med behandlingsarmene med monoterapi (indakaterol og glykopyrronium) så vel som i behandlingsarmen med tiotropium, som vist i tabellen nedenfor.

Gjennomsnittlig trough FEV₁ etter dosering (minste kvadraters gjennomsnitt) ved dag 1 og uke 26 (primært endepunkt)

Behandlingsforskjell	Dag 1	Uke 26
Xoterna Breezhaler – placebo	190 ml (p<0,001)	200 ml (p<0,001)
Xoterna Breezhaler – indakaterol	80 ml (p<0,001)	70 ml (p<0,001)
Xoterna Breezhaler – glykopyrronium	80 ml (p<0,001)	90 ml (p<0,001)
Xoterna Breezhaler – tiotropium	80 ml (p<0,001)	80 ml (p<0,001)

Gjennomsnittlig FEV₁ før dosering (gjennomsnitt av verdiene som ble målt ved -45 og -15 minutter før morgendosen av studiemedikasjonen) var statistisk signifikant i favør av Xoterna Breezhaler ved uke 26 sammenlignet med flutikason/salmeterol (minste kvadraters [MK] gjennomsnittlig behandlingsforskjell 100 ml, p<0,001), ved uke 52 sammenlignet med placebo (MK gjennomsnittlig behandlingsforskjell 189 ml, p<0,001) og ved alle besøk inntil uke 64 sammenlignet med glykopyrronium (MK gjennomsnittlig behandlingsforskjell 70-80 ml, p <0,001) og tiotropium (MK gjennomsnittlig behandlingsforskjell 60-80 ml, p <0,001). I den 52-ukers aktiv-kontrollerte studien var gjennomsnittlig FEV₁ målt før dosering statistisk signifikant i favør av Xoterna Breezhaler ved alle besøk inntil uke 52 sammenlignet med flutikason/salmeterol (MK gjennomsnittlig behandlingsforskjell 62-86 ml, p<0,001). Xoterna Breezhaler ga statistisk signifikant forbedring i høyeste FEV₁-verdi de første 4 timene etter dosering (MK gjennomsnittlig behandlingsforskjell 330 ml) ved uke 26, sammenlignet med placebo (p<0,001).

FEV₁ AUC:

Xoterna Breezhaler økte FEV₁ AUC₀₋₁₂ (primært endepunkt) etter dosering med 140 ml ved uke 26 (p<0,001) sammenlignet med flutikason/salmeterol.

Symptomatisk utfall

Kortpustethet:

Xoterna Breezhaler ga statistisk signifikant reduksjon av kortpustethet vurdert etter ”Transitional Dyspnoea Index” (TDI); en signifikant forbedring på TDI fokal score ved uke 26 sammenlignet med placebo (MK gjennomsnittlig behandlingsforskjell 1,09, p<0,001), tiotropium (MK gjennomsnittlig behandlingsforskjell 0,51, p=0,007) og flutikason/salmeterol (MK gjennomsnittlig behandlingsforskjell 0,76, p=0,003). Forbedringene versus indakaterol og glykopyrronium var på henholdsvis 0,26 og 0,2.

En statistisk signifikant høyere prosentandel pasienter som fikk Xoterna Breezhaler responderte med forbedring på 1 poeng eller mer på TDI fokal score ved uke 26 sammenlignet med placebo (henholdsvis 68,1 % og 57,5 %, $p=0,004$). En høyere prosentandel pasienter responderte med klinisk betydningsfull forbedring med Xoterna Breezhaler sammenlignet med tiotropium (68,1 % med Xoterna Breezhaler versus 59,2 % med tiotropium, $p=0,016$) og flutikason/salmeterol (65,1 % med Xoterna Breezhaler versus 55,5 % med flutikason/salmeterol, $p=0,088$).

Helserelatert livskvalitet:

Xoterna Breezhaler har også vist statistisk signifikant effekt på helserelatert livskvalitet målt ved bruk av "St. George's Respiratory Questionnaire" (SGRQ), indikert ved en reduksjon i SGRQ totalscore ved uke 26 sammenlignet med placebo (MK gjennomsnittlig behandlingsforskjell -3,01, $p=0,002$) og tiotropium (MK gjennomsnittlig behandlingsforskjell -2,13, $p=0,009$) og reduksjoner versus indakaterol og glykopyrronium var henholdsvis -1,09 og 1,18. Ved uke 64 var reduksjonen sammenlignet med tiotropium statistisk signifikant (MK gjennomsnittlig behandlingsforskjell -2,69, $p<0,001$). Ved uke 52 var det statistisk signifikant reduksjon sammenlignet med flutikason/salmeterol (MK gjennomsnittlig behandlingsforskjell 1,3, $p=0,003$).

En høyere prosentandel pasienter som fikk Xoterna Breezhaler responderte med klinisk betydningsfull forbedring i SGRQ-score (definert som forbedring på minst 4 poeng fra baseline) sammenlignet med placebo ved uke 26 (henholdsvis 63,7 % og 56,6 %, $p=0,088$) og tiotropium (63,7 % med Xoterna Breezhaler versus 56,4 % på tiotropium, $p=0,047$), ved uke 64 sammenlignet med glykopyrronium og tiotropium (henholdsvis 57,3 % med Xoterna Breezhaler versus 51,8 % med glykopyrronium, $p=0,055$, versus 50,8 % med tiotropium, $p=0,051$) og ved uke 52 sammenlignet med flutikason/salmeterol (49,2% Xoterna Breezhaler vs. 43,7% flutikason/salmeterol odds ratio: 1,30, $p<0,001$).

Daglige aktiviteter

Xoterna Breezhaler ga statistisk signifikant forbedring versus tiotropium i prosentvis antall "dager det er mulig å utføre hverdagsaktiviteter" i løpet av 26 uker (MK gjennomsnittlig behandlingsforskjell 8,45 %, $p<0,001$). Ved uke 64 ga Xoterna Breezhaler numerisk antall forbedring i forhold til glykopyrronium (MK gjennomsnittlig behandlingsforskjell 1,95 %; $p=0,175$) og statistisk forbedring i forhold til tiotropium (MK gjennomsnittlig behandlingsforskjell 4,96 %; $p=0,001$).

KOLS-eksaserbasjoner

I en 64-ukers studie som sammenlignet Xoterna Breezhaler ($n=729$), glykopyrronium ($n=739$) og tiotropium ($n=737$) reduserte Xoterna Breezhaler årlig forekomst av moderate eller alvorlige KOLS-eksaserbasjoner med 12 % sammenlignet med glykopyrronium ($p=0,038$) og med 10 % sammenlignet med tiotropium ($p=0,096$). Antallet moderate eller alvorlige KOLS-eksaserbasjoner per pasientår var 0,94 for Xoterna Breezhaler (812 tilfeller), 1,07 for glykopyrronium (900 tilfeller) og 1,06 for tiotropium (898 tilfeller). Xoterna Breezhaler gav også en statistisk signifikant reduksjon i årlig forekomst av alle KOLS-eksaserbasjoner (milde, moderate eller alvorlige) på 15 % sammenlignet med glykopyrronium ($p=0,001$) og 14 % sammenlignet med tiotropium ($p=0,002$). Det totale antallet KOLS-eksaserbasjoner per pasientår var 3,34 for Xoterna Breezhaler (2 893 tilfeller), 3,92 for glykopyrronium (3 294 tilfeller) og 3,89 for tiotropium (3 301 tilfeller).

I 52 ukers studien som sammenlignet Xoterna Breezhaler ($n=1\ 675$) med flutikason/salmeterol ($n=1\ 679$), oppnådde Xoterna Breezhaler det primære målet for studien som var for non-inferiority i frekvensen for alle KOLS-eksaserbasjoner (milde, moderate eller alvorlige) sammenlignet med flutikason/salmeterol. Antallet av alle KOLS-eksaserbasjoner / pasientår var 3,59 for Xoterna Breezhaler (4 531 tilfeller) og 4,03 for flutikason/salmeterol (4 969 tilfeller). Xoterna Breezhaler viste i tillegg overlegenhet i å redusere årlig frekvens av alle eksaserbasjoner med 11 % vs. flutikason/salmeterol ($p = 0,003$).

Sammenlignet med flutikason/salmeterol reduserte Xoterna Breezhaler frekvensen av moderate og alvorlige eksaserbasjoner på årsbasis med 17 % ($p<0,001$) og alvorlige eksaserbasjoner (krever sykehusinnleggelse) med 13 % (ikke statistisk signifikant, $p=0,231$). Antallet moderate eller alvorlige KOLS-eksaserbasjoner/pasient-år var 0,98 for Xoterna Breezhaler (1 265 tilfeller) og 1,19 for

flutikason/salmeterol (1 452 tilfeller). Xoterna Breezhaler forlenget tiden til første moderate eller alvorlige eksaserbasjon med 22 % reduksjon i risikoen for en eksaserbasjon ($p < 0,001$) og forlenget tiden til første alvorlige eksaserbasjon med 19 % reduksjon i risikoen for en eksaserbasjon ($p = 0,046$).

Forekomsten av lungebetennelse var 3,2 % i Xoterna Breezhaler armen sammenlignet med 4,8 % i flutikason/salmeterol armen ($p = 0,017$). Tid til første lungebetennelse ble forlenget med Xoterna Breezhaler sammenlignet med flutikason/salmeterol ($p = 0,013$).

I en annen studie hvor Xoterna Breezhaler ($n=258$) ble sammenlignet med flutikason/salmeterol ($n=264$) i 26 uker var antallet moderate eller alvorlige KOLS-eksaserbasjoner per pasientår henholdsvis 0,15 versus 0,18 (18 hendelser versus 22 hendelser, $p=0,512$), og antallet av alle KOLS-eksaserbasjoner per pasientår (milde, moderate eller alvorlige) var henholdsvis 0,72 versus 0,94 (86 hendelser versus 113 hendelser, $p=0,098$).

Bruk av behovsmedisinering

Xoterna Breezhaler reduserte statistisk signifikant bruken av behovsmedisinering (salbutamol) i løpet av 26 uker med 0,96 inhalasjoner per dag ($p < 0,001$) sammenlignet med placebo, 0,54 inhalasjoner per dag ($p < 0,001$) sammenlignet med tiotropium og 0,39 inhalasjoner per dag ($p=0,019$) sammenlignet med flutikason/salmeterol. I løpet av 64 uker var reduksjonen 0,76 inhalasjoner per dag ($p < 0,001$) sammenlignet med tiotropium. Xoterna Breezhaler reduserte bruken av behovsmedisinering med 0,25 inhalasjoner per dag over 52 uker sammenlignet med flutikason/salmeterol ($p < 0,001$).

Treningstoleranse

Xoterna Breezhaler, dosert om morgenen, reduserte dynamisk hyperinflasjon og forbedret tidslengden treningen kunne vare fra første dosering. På første behandlingsdag ble inspiratorisk kapasitet under trening signifikant forbedret (MK gjennomsnittlig behandlingsforskjell 250 ml, $p < 0,001$) sammenlignet med placebo. Etter 3 ukers behandling var forbedring i inspiratorisk kapasitet med Xoterna Breezhaler større (MK gjennomsnittlig behandlingsforskjell 320 ml, $p < 0,001$) og treningsvarigheten økt (MK gjennomsnittlig behandlingsforskjell 59,5 sekunder, $p=0,006$) sammenlignet med placebo.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xoterna Breezhaler i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Xoterna Breezhaler

Etter inhalasjon av Xoterna Breezhaler, var median tid til oppnådd toppkonsentrasjon i plasma av indakaterol og glykopyrronium henholdsvis ca. 15 minutter og 5 minutter.

Basert på data fra tester gjort *in vitro* forventes det at dosen som når lungene er lik for Xoterna Breezhaler og produkt med indakaterol som monoterapi. Eksponering for indakaterol etter inhalasjon med Xoterna Breezhaler ved steady state var enten lik eller litt lavere enn systemisk eksponering etter inhalasjon av produkt med indakaterol som monoterapi.

Etter inhalasjon av Xoterna Breezhaler er absolutt biotilgjengelighet av indakaterol estimert til å variere mellom 61 og 85 % av dosen som når lungene, og for glykopyrronium er det ca. 47 % av dosen som når lungene.

Eksponering for glykopyrronium ved steady state etter inhalasjon av Xoterna Breezhaler var lik systemisk eksponering etter inhalasjon av produkt med glykopyrronium som monoterapi.

Indakaterol

Steady state-konsentrasjoner av indakaterol ble oppnådd innen 12 til 15 dager etter dosering én gang daglig. Gjennomsnittlig akkumuleringsratio for indakaterol f.eks. AUC over 24 timers doseringsintervall ved dag 14 eller dag 15 sammenlignet med dag 1 var i området 2,9 til 3,8 for doser mellom 60 mikrogram og 480 mikrogram (avgitt dose) inhalert én gang daglig.

Glykopyrronium

Hos pasienter med KOLS ble farmakokinetisk steady state av glykopyrronium oppnådd innen én uke etter behandlingsstart. Gjennomsnittlig maksimal og minimal plasmakonsentrasjon ved steady state for glykopyrronium ved anbefalt dosering én gang daglig var henholdsvis 166 pikogram/ml og 8 pikogram/ml. Steady state eksponering for glykopyrronium (AUC over et 24-timers doseringsintervall) var omtrent 1,4 til 1,7 ganger høyere enn ved første dose.

Distribusjon

Indakaterol

Etter intravenøs infusjon var indakaterols distribusjonsvolum 2557 liter i den terminale eliminasjonsfasen noe som indikerer en omfattende distribusjon. *In vitro* var human serum- og plasmaproteinbinding ca. 95 %.

Glykopyrronium

Etter intravenøs administrasjon var distribusjonsvolum ved steady state for glykopyrronium 83 liter og distribusjonsvolum ved terminalfase var 376 liter. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet i terminalfasen etter inhalasjon var nesten 20 ganger større, noe som gjenspeiler en betydelig langsommere eliminasjon etter inhalasjon. Human plasmaproteinbinding *in vitro* av glykopyrronium var 38 % mot 41 % ved konsentrasjoner av 1 til 10 nanogram/ml.

Biotransformasjon

Indakaterol

Etter oral administrasjon av radiomerket indakaterol i en ADME-studie (absorpsjon, distribusjon, metabolisme, utskillelse) hos mennesker, var uendret indakaterol hovedkomponenten i serum og utgjorde omtrent en tredel av total legemiddelrelatert AUC over 24 timer. Et hydroksylert derivat var metabolitten det var mest av i serum. Fenoliske O-glukuronider av indakaterol og hydroksylert indakaterol var også metabolitter det var mye av. En diastereomer av det hydroksylerte derivatet, et N-glukuronid av indakaterol og C- og N-dealkylerte produkter var metabolitter som også ble identifisert.

In vitro bidrar UGT1A1-isoformen i betydelig grad til metabolsk clearance av indakaterol. Som vist i en klinisk studie med en populasjon med forskjellige UGT1A1-genotyper, er derimot ikke systemisk eksponering for indakaterol signifikant påvirket av UGT1A1-genotypen.

De oksidative metabolittene ble funnet i inkubasjoner med rekombinant CYP1A1, CYP2D6 og CYP3A4. CYP3A4 er isoenzymet hovedsakelig ansvarlig for hydroksylering av indakaterol. *In vitro* undersøkelser indikerte videre at indakaterol er et substrat med lav affinitet for efflukspumpen P-gp.

Glykopyrronium

In vitro metabolismestudier viste samsvarende metabolske mekanismer for glykopyrroniumbromid mellom dyr og mennesker. Det ble observert hydroksylering som ga flere ulike mono- og bishydroksylerte metabolitter og direkte hydrolyse som førte til dannelse av karboksylsyrederivatet (M9). *In vivo* dannes M9 fra en fraksjon av den inhalerte dosen av glykopyrroniumbromid som blir svelget. Glukuronid- og/eller sulfatkonjugater av glykopyrronium ble funnet i urin etter repeterte inhalasjoner, tilsvarende omtrent 3 % av den avgitte dosen.

Flere CYP-isoenzymer bidrar til den oksidative biotransformasjonen av glykopyrronium. Det er usannsynlig at hemming eller induksjon av metaboliseringen til glykopyrronium vil kunne resultere i en endring i systemisk eksponering.

Hemmings-studier *in vitro* viste at glykopyrroniumbromid ikke har relevant kapasitet til å hemme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4/5, efflukstransportørene MDR1, MRP2 eller MXR, opptakstransportørene OCT1 eller OCT2. *In vitro* enzyminduksjonsstudier indikerte ikke at glykopyrroniumbromid medfører noen klinisk relevant induksjon av de testede cytokrom-P450-isoenzymene, eller på UGT1A1 og de andre transportørene MDR1 og MRP2.

Eliminasjon

Indakaterol

I kliniske studier der det ble samlet inn urinprøver var mengden indakaterol utskilt uendret i urinen generelt lavere enn 2,5 % av den avgitte dosen. Renal clearance av indakaterol var i gjennomsnitt mellom 0,46 og 1,20 liter/time. Sammenlignet med clearance av indakaterol via serum som er 23,3 liter/time er det tydelig at renal clearance spiller en mindre rolle (ca. 2 til 5 % av systemisk clearance) i eliminasjon av systemisk tilgjengelig indakaterol.

I en human ADME-studie ble oralt administrert indakaterol utskilt i human fæces primært som uendret modersubstans (54 % av dosen), og i mindre grad som hydroksylerte indakaterolmetabolitter (23 % av dosen).

Serumkonsentrasjonen av indakaterol ble redusert på en flerfasisk måte med en gjennomsnittlig terminal halveringstid i området fra 45,5 til 126 timer. Den effektive halveringstiden beregnet ut fra akkumulering av indakaterol etter gjentatt dosering var i området fra 40 til 52 timer, noe som stemmer overens med den observerte tiden til steady state på ca. 12-15 dager.

Glykopyrronium

Etter intravenøs administrasjon av [³H]-merket glykopyrroniumbromid, er gjennomsnittlig urinutskillelse av radioaktivitet i løpet av 48 timer relatert til 85 % av dosen. Følgende 5 % av dosen ble funnet i gallen.

Renal eliminasjon av modersubstansen står for omtrent 60 til 70 % av total clearance av systemisk tilgjengelig glykopyrronium, mens ikke-renale clearanceprosesser står for omtrent 30 til 40 %. Galleclearance bidrar til den ikke-renale clearance, men trolig skjer ikke-renal clearance hovedsakelig via andre mekanismer.

Gjennomsnittlig renal clearance av glykopyrronium etter inhalasjon var i området 17,4 og 24,4 liter/time. Aktiv tubulær sekresjon bidrar til renal eliminasjon av glykopyrronium. Opptil 23 % av den avgitte dosen ble gjenfunnet i urinen som modersubstans.

Plasmakonsentrasjonen av glykopyrronium sank på en flerfasisk måte. Gjennomsnittlig terminal halveringstid var mye lengre etter inhalasjon (33 til 37 timer) enn etter intravenøs (6,2 timer) og oral (2,8 timer) administrasjon. Eliminasjonsmønsteret tyder på forlenget absorpsjon i lungene og/eller overføring av glykopyrronium til systemisk sirkulasjon ved og over 24 timer etter inhalasjon.

Linearitet/ikke-linearitet

Indakaterol

Systemisk eksponering for indakaterol økte proporsjonalt med økende (avgitt) dose (120 mikrogram til 480 mikrogram).

Glykopyrronium

Både systemisk eksponering og total urinutskillelse av glykopyrronium ved farmakokinetisk steady state hos KOLS-pasienter økte omtrent doseproporsjonalt i doseringsområdet 44 til 176 mikrogram (avgitt dose).

Spesielle populasjoner

Xoterna Breezhaler

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av data fra KOLS-pasienter indikerte ingen signifikante effekter av alder, kjønn og (slank kropp) vekt på systemisk eksponering for indakaterol og glykopyrronium etter inhalasjon av Xoterna Breezhaler. Slank kropp (som defineres som en funksjon av vekt og høyde) ble identifisert som et kovariat. Det ble observert en negativ korrelasjon mellom systemisk eksponering og slank kropp (eller kroppsvekt). Det anbefales imidlertid ingen dosejustering på grunn av størrelsen av endringen eller den prediktive nøyaktigheten av slank kropp.

Røyking og baseline FEV₁ hadde ingen tydelig påvirkning på systemisk eksponering for indakaterol og glykopyrronium etter inhalasjon av Xoterna Breezhaler.

Indakaterol

En populasjonsfarmakokinetisk analyse viste at alder (voksne opptil 88 år), kjønn, vekt (32-168 kg) eller rase ikke har klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til indakaterol. Ingenting tydet på noen forskjell mellom ulike etniske undergrupper i denne populasjonen.

Glykopyrronium

En populasjonsfarmakokinetisk analyse av data for KOLS-pasienter viste kroppsvekt og alder som medvirkende faktorer til variasjon i systemisk eksponering fra pasient til pasient. Glykopyrronium kan trygt brukes av alle alders- og vektgrupper ved anbefalt dose.

Kjønn, røyking og baseline FEV₁ hadde ingen tydelig påvirkning på systemisk eksponering.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Xoterna Breezhaler:

Basert på de kliniske farmakokinetiske egenskapene av virkestoffene ved monoterapi kan Xoterna Breezhaler brukes ved anbefalt dose hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Det finnes ikke tilgjengelige data vedrørende individer med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Indakaterol:

Pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon viste ingen relevant endring i C_{max} eller AUC for indakaterol. Proteinbinding var heller ikke forskjellig hos individer med lett og moderat nedsatt leverfunksjon og de friske kontrollene. Studier med personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon ble ikke utført.

Glykopyrronium:

Kliniske studier har ikke blitt utført med pasienter med nedsatt leverfunksjon. Glykopyrronium fjernes hovedsakelig fra systemisk sirkulasjon gjennom utskillelse via nyrene. Nedsatt levermetabolisme av glykopyrronium vil trolig ikke resultere i en klinisk relevant økning i systemisk eksponering.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Xoterna Breezhaler:

Basert på de kliniske farmakokinetiske egenskapene av virkestoffene ved monoterapi kan Xoterna Breezhaler brukes ved anbefalt dose hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt som krever dialyse bør Xoterna Breezhaler kun brukes dersom fordelene oppveier den potensielle risikoen.

Indakaterol:

Fordi bidraget fra renal utskillelse er så lite sammenlignet med den totale utskillelsen er det ikke utført studier med pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Glykopyrronium:

Nedsatt nyrefunksjon påvirker systemisk eksponering overfor glykopyrroniumbromid. En moderat gjennomsnittlig økning opptil 1,4 ganger i total systemisk eksponering (AUC_{last}) ble sett hos personer med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon og opptil 2,2 ganger hos personer med alvorlig nedsatt

nyrefunksjon og terminal nyresykdom. Hos KOLS-pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet, eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²) kan anbefalt dose av glykopyrroniumbromid brukes.

Etnisitet

Xoterna Breezhaler:

Det var ingen store forskjeller i total systemisk eksponering (AUC) for de to virkestoffene hos japanske eller kaukasiske personer. Det finnes kun utilstrekkelige farmakokinetiske data for andre etnisiteter eller raser.

Indakaterol:

Det ble ikke identifisert noen forskjell mellom etniske subgrupper. Det foreligger begrenset erfaring med behandling av den svarte populasjonen.

Glykopyrronium:

Det var ingen betydelige forskjeller i total systemisk eksponering (AUC) mellom japanske og kaukasiske personer. Ufullstendige farmakokinetiske data er tilgjengelige for andre etnisiteter eller raser.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Xoterna Breezhaler

Prekliniske studier inkluderte *in vitro* og *in vivo* evalueringer av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt inhalasjon hos rotte og hund og en inhalasjonsstudie av embryo-føtal utvikling hos rotte.

Økt hjerterytme forekom hos hund ved alle doser av Xoterna Breezhaler og hvert av virkestoffene som monoterapi. Effektene av Xoterna Breezhaler på hjerterytme økte i styrke og varighet sammenlignet med endringer som ble observert for hvert virkestoff alene, noe som overensstemmer med en additiv respons. Forkortede elektrokardiografiske intervaller og redusert systolisk og diastolisk blodtrykk var også tydelig. Indakaterol administrert alene til hund eller som Xoterna Breezhaler var assosiert med tilsvarende forekomst og alvorlighetsgrad av myokardlesjoner. Systemisk eksponering (AUC) ved det nivået der det ikke ble observert bivirkninger (NOAEL) som myokardlesjoner var henholdsvis 64 og 59 ganger høyere enn hos mennesker for hvert av virkestoffene.

I studien av embryo-føtal utviklingstoksitet hos rotte ble det ikke observert effekter på embryo eller foster ved noe dosenivå av Xoterna Breezhaler. Systemisk eksponering (AUC) ved det nivået der det ikke ble observert bivirkninger (NOAEL) var 79 og 126 ganger høyere enn hos mennesker for henholdsvis indakaterol og glykopyrronium.

Indakaterol

Effekter på det kardiovaskulære systemet som kan tilskrives indakaterols beta₂-agonistiske egenskaper inkluderte takykardi, arytmier og myokardlesjoner hos hunder. Lett irritasjon i nesehulen og larynx ble sett hos gnagere. Alle disse funnene forekom ved eksponering tilstrekkelig over det som er forventet hos mennesker.

Indakaterol påvirket ikke generell reproduksjon i en fertilitetsstudie hos rotter, men det ble observert redusert antall drektige F₁-avkom i en peri- og post-utviklingsstudie med rotter ved eksponering 14 ganger høyere enn hos mennesker behandlet med indakaterol. Indakaterol og dets metabolitter gikk raskt over i melken til diegivende rotter. Indakaterol var ikke embryotoksisk eller teratogent hos rotter eller kaniner.

Gentoksisitetsstudier viste ikke mutagent eller klastogent potensiale. Karsinogenitet ble vurdert i en to-årig studie med rotter og en seks måneders studie med transgene mus. Økt insidens av benign

ovarie-leiomyoma og fokal hyperplasi av glatt muskulatur i ovariene hos rotter stemte overens med tilsvarende funn rapportert for andre beta₂-adrenerge agonister. Ingen tegn på karsinogenitet ble sett hos mus. Systemisk eksponering (AUC) hos rotter og mus ved det nivået der det ikke ble observert bivirkninger var henholdsvis minst 7 og 49 ganger høyere enn hos mennesker behandlet med indakaterol én gang daglig med maksimalt anbefalt terapeutisk dose.

Glykopyrronium

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Virkninger tilskrevet den muskarinerge reseptorantagonistiske egenskapen til glykopyrroniumbromid inkluderte lett til moderat økning av hjerterefrekvens hos hunder, linseopasitet hos rotter, reversible endringer knyttet til redusert kjertelsekresjon hos rotter og hunder. Lett irritasjon eller adaptive forandringer i luftveiene ble sett hos rotter. Alle disse funnene skjedde ved eksponering tilstrekkelig over det som er forventet hos mennesker.

Glykopyrronium var ikke teratogent hos rotter eller kaniner etter inhalert administrasjon. Fertilitet og pre- og postnatal utvikling ble ikke påvirket hos rotter. Verken glykopyrroniumbromid eller dets metabolitter krysset placentabarrieren signifikant hos drektige mus, kaniner og hunder. Glykopyrroniumbromid (inkludert dets metabolitter) ble utskilt i melk hos diegivende rotter og forekom i 10 ganger høyere konsentrasjon i melken enn i blodet hos hunnen.

Gentoksisitetsstudier viste intet mutagent eller klastogent potensial for glykopyrroniumbromid. Karsinogenitetsstudier med transgene mus ved oral administrasjon og med rotter ved inhalert administrasjon viste ingen tegn til karsinogenitet ved systemisk eksponering (AUC) som var ca. 53 ganger høyere hos mus og 75 ganger høyere hos rotter enn den maksimale anbefalte dosen én gang daglig hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Kapselinnhold

laktosemonohydrat
magnesiumstearat

Kapselskall

hypromellose
kalsiumklorid
tartrazin (E 102)

Blekk, svart (hette)

skjellakk (E 904)
propylenglykol
ammoniumhydroksid
kaliumhydroksid
svart jernoksid (E 172)

Blekk, blå (kropp)

skjellakk (E 904)
indigokarmin (E 132)
titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Inhalatoren i hver pakning skal kastes etter at alle kapslene i pakningen har blitt brukt.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Kapslene må alltid oppbevares i originalblisteret for å beskytte mot fuktighet og kun tas ut rett før bruk.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Inhalatoren og beskyttelseshetten er laget av akrylonitril-butadien-styren, knappene som trykkes på er laget av metylmetakrylat-akrylonitril-butadien-styren. Nåler og fjærer er laget av rustfritt stål.

Perforert endoseblister av PA/Alu/PVC – Alu. Hver blister inneholder enten 6 eller 10 harde kapsler.

Enkelpakning inneholdende 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 eller 9 x1 harde kapsler og 1 inhalator.

Multipakning inneholdende 96 harde kapsler (4 pakninger á 24x1) og 4 inhalatorer.

Multipakning inneholdende 150 harde kapsler (15 pakninger á 10x1) og 15 inhalatorer.

Multipakning inneholdende 150 harde kapsler (25 pakninger á 6x1) og 25 inhalator.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

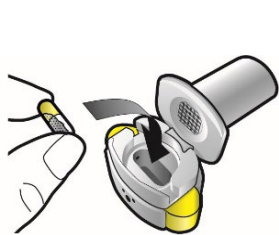
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Inhalatoren som følger med hver nye forskrivning bør brukes. Inhalatoren i hver pakning skal kastes etter at alle kapslene i pakningen har blitt brukt.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

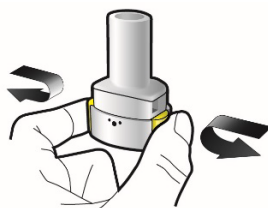
Instruksjoner for håndtering og bruk

Les hele **Bruksanvisningen** før bruk av Xoterna Breezhaler.



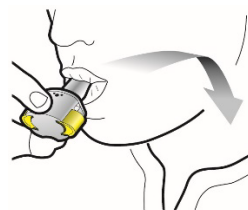
Sett inn kapselen

1



Perforer og frigjør

2



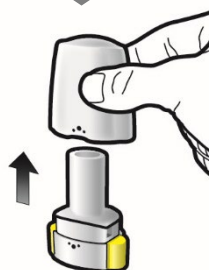
Inhaler dypt

3

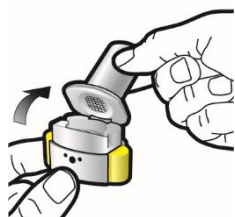


Sjekk at kapselen er tom

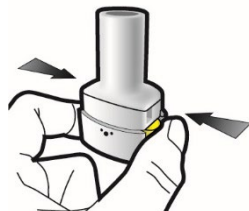
Sjekk



Trinn 1a:
Ta av beskyttelseshetten



Trinn 1b:
Åpne inhalatoren



Trinn 2a:
Stikk hull på kapselen én gang
Hold inhalatoren loddrett.
Stikk hull på kapselen ved å trykke hardt på begge sideknappene samtidig.
Du skal høre en lyd når det stikkes hull på kapselen.
Stikk hull på kapselen kun én gang.



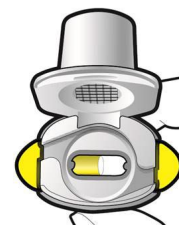
Trinn 2b:
Slipp sideknappene



Trinn 3a:
Pust ut fullstendig
Ikke blås inn i inhalatoren.



Trinn 3b:
Inhaler legemidlet dypt inn
Hold inhalatoren som vist på bildet.
Ta munnstykket i munnen og lukk leppene tett rundt det.
Ikke trykk på sideknappene.



Sjekk at kapselen er tom
Åpne inhalatoren og se om det er noe pulver igjen i kapselen.

Dersom det er pulver igjen i kapselen:

- Lukk inhalatoren.
- Gjenta trinn 3a til 3c.



Gjenstående pulver



Tom



Trinn 1c:

Ta ut kapsel fra blister

Separer én blisterenhet fra endoseblisterpakningen.

Riv av folien på blisteret og ta ut kapselen.

Ikke trykk kapselen gjennom folien.

Ikke svelg kapselen.



Trinn 1d:

Innsetting av kapsel

Legg aldri en kapsel direkte i munnstykket.



Trinn 1e:

Lukk inhalatoren

Pust inn hurtig og så dypt du kan.

Under inhalering skal du høre en surrende lyd.

Det kan hende du smaker legemiddelet når du inhalerer.



Trinn 3c:

Hold pusten

Hold pusten i opptil 5 sekunder.



Fjern tom kapsel

Kast den tomme kapselen sammen med husholdningsavfallet.

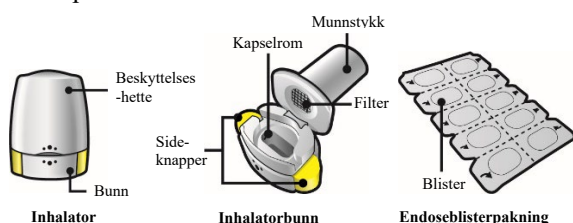
Lukk inhalatoren og sett på beskyttelseshetten.

Viktig informasjon

- Xoterna Breezhaler-kapsler må alltid oppbevares i blisterpakningen og skal kun fjernes rett før bruk.
- Ikke trykk kapselen gjennom folien for å fjerne den fra blisteret.
- Ikke svelg kapselen.
- Ikke bruk Xoterna Breezhaler-kapsler sammen med andre inhalatorer
- Ikke bruk Xoterna Breezhaler-inhalatoren til å ta andre legemidler som er kapsler.
- Legg aldri kapselen inn i munnen din eller i munnstykket på inhalatoren.
- Ikke trykk på sideknappene mer enn én gang.
- Ikke blås inn i munnstykket.
- Ikke trykk inn sideknappene samtidig som du inhalerer gjennom munnstykket.
- Ikke håndter kapslene med våte hender.
- Vask aldri inhalatoren med vann.

Xoterna Breezhaler-inhalatorpakning inneholder:

- Én Xoterna Breezhaler-inhalator
- En eller flere endoseblisterpakninger, hver inneholder enten 6 eller 10 Xoterna Breezhaler-kapsler som skal brukes i inhalatoren



Ofte stilte spørsmål

Hvorfor laget ikke inhalatoren lyd da jeg inhalerte?

Kapselen kan sitte fast i kapselrommet. Dersom dette skjer, løsne kapselen ved å slå forsiktig på bunnen av inhalatoren. Inhaler legemidlet igjen ved å gjenta trinn 3a til 3c.

Hva skal jeg gjøre dersom det er pulver igjen i kapselen?

Du har ikke fått nok av legemidlet ditt. Lukk inhalatoren og gjenta trinn 3a til 3c.

Jeg hostet etter inhalering, gjør dette noe?

Dette kan skje. Så lenge kapselen er tom, har du fått nok av legemidlet ditt.

Jeg kjente små biter av kapselen på tungen min, gjør dette noe?

Dette kan skje. Det er ikke skadelig. Sannsynligheten for at kapselen brytes ned i små biter vil øke dersom kapselen stikkes hull på mer enn én gang.

Rengjøring av inhalatoren

Tørk munnstykket på inn- og utsiden med en ren, tørr klut som ikke loer, for å fjerne rester av pulver. Hold inhalatoren tørr. Vask aldri inhalatoren med vann.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/863/001-008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. september 2013

Dato for siste fornyelse: 22. mai 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG TIL ENKELTPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xoterna Breezhaler 85 mikrog/43 mikrog inhalasjonspulver, hard kapsel
indakaterol/glykopyrronium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 110 mikrogram indakaterol og 50 mikrogram glykopyrronium. Mengden av indakaterol og glykopyrronium inhalert er henholdsvis 85 mikrogram (tilsvarende 110 mikrogram indakaterol maleat) og 43 mikrogram (tilsvarende 54 mikrogram glykopyrroniumbromid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: laktose og magnesiumstearat.
Les pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, hard kapsel

6 x 1 kapsler + 1 inhalator
10 x 1 kapsler + 1 inhalator
12 x 1 kapsler + 1 inhalator
30 x 1 kapsler + 1 inhalator
90 x 1 kapsler + 1 inhalator

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til bruk sammen med inhalatoren som følger med pakningen.
Kapslene må ikke svelges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Bruk til inhalasjon
Behandling i 90 dager [90 x 1 kapsler + kun 1 inhalator].

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Inhalatoren i hver pakning skal kastes etter at alle kapslene i pakningen har blitt brukt.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Kapslene oppbevares i originalblisteret for å beskytte mot fuktighet og tas kun ut rett før bruk.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/863/001	6 kapsler + 1 inhalator
EU/1/13/863/007	10 kapsler + 1 inhalator
EU/1/13/863/002	12 kapsler + 1 inhalator
EU/1/13/863/003	30 kapsler + 1 inhalator
EU/1/13/863/004	90 kapsler + 1 inhalator

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Xoterna Breezhaler

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG TIL MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xoterna Breezhaler 85 mikrog/43 mikrog inhalasjonspulver, hard kapsel
indakaterol/glykopyrronium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 110 mikrogram indakaterol og 50 mikrogram glykopyrronium. Mengden av indakaterol og glykopyrronium inhalert er henholdsvis 85 mikrogram (tilsvarende 110 mikrogram indakaterol maleat) og 43 mikrogram (tilsvarende 54 mikrogram glykopyrroniumbromid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: laktose og magnesiumstearat.
Les pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, hard kapsel

Multipakning: 96 kapsler (4 pakninger á 24x1) + 4 inhalatorer.
Multipakning: 150 kapsler (15 pakninger á 10x1) + 15 inhalatorer.
Multipakning: 150 kapsler (25 pakninger á 6x1) + 25 inhalatorer.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til bruk sammen med inhalatoren som følger med pakningen.
Kapslene må ikke svelges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til inhalasjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Inhalatoren i hver pakning skal kastes etter at alle kapslene i pakningen har blitt brukt.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Kapslene oppbevares i originalblisteret for å beskytte mot fuktighet og tas kun ut rett før bruk.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/863/005	Multipakning inneholdende 4 pakninger (24 kapsler + 1 inhalator)
EU/1/13/863/008	Multipakning inneholdende 15 pakninger (10 kapsler + 1 inhalator)
EU/1/13/863/006	Multipakning inneholdende 25 pakninger (6 kapsler + 1 inhalator)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Xoterna Breezhaler

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INNERKARTONG TIL MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xoterna Breezhaler 85 mikrog/43 mikrog inhalasjonspulver, hard kapsel
indakaterol/glykopyrronium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 110 mikrogram indakaterol og 50 mikrogram glykopyrronium. Mengden av indakaterol og glykopyrronium inhalert er henholdsvis 85 mikrogram (tilsvarende 110 mikrogram indakaterol maleat) og 43 mikrogram (tilsvarende 54 mikrogram glykopyrroniumbromid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: laktose og magnesiumstearat.
Les pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, hard kapsel

24 x 1 kapsler + 1 inhalator. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

10 x 1 kapsler + 1 inhalator. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

6 x 1 kapsler + 1 inhalator. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til bruk sammen med inhalatoren som følger med pakningen.

Kapslene må ikke svelges.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til inhalasjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Inhalatoren i hver pakning skal kastes etter at alle kapslene i pakningen har blitt brukt.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Kapslene oppbevares i originalblistret for å beskytte mot fuktighet og tas kun ut rett før bruk.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/863/005	Multipakning inneholdende 4 pakninger (24 kapsler + 1 inhalator)
EU/1/13/863/008	Multipakning inneholdende 15 pakninger (10 kapsler + 1 inhalator)
EU/1/13/863/006	Multipakning inneholdende 25 pakninger (6 kapsler + 1 inhalator)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Xoterna Breezhaler

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

**INNERLOKK PÅ ENKELTPAKNINGENS YTTERKARTONG OG INNERKARTONGEN
TIL MULTIPAKNINGEN**

1. ANNET

- 1 Sett inn kapselen
- 2 Perforer og frigjør
- 3 Inhaler
- Sjekk Sjekk at kapselen er tom
- Les pakningsvedlegget før bruk.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xoterna Breezhaler 85 mikrog/43 mikrog inhalasjonspulver
indakaterol/glykopyrronium

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Kun til inhalasjon

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Xoterna Breezhaler 85 mikrogram/43 mikrogram inhalasjonspulver, hard kapsel indakaterol/glykopyrronium

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xoterna Breezhaler er og hva det brukes mot
 2. Hva du må vite før du bruker Xoterna Breezhaler
 3. Hvordan du bruker Xoterna Breezhaler
 4. Mulige bivirkninger
 5. Hvordan du oppbevarer Xoterna Breezhaler
 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
- Instruksjoner for bruk av Xoterna Breezhaler inhalator

1. Hva Xoterna Breezhaler er og hva det brukes mot

Hva Xoterna Breezhaler er

Dette legemidlet inneholder to virkestoffer kalt indakaterol og glykopyrronium. Disse tilhører en gruppe legemidler kalt bronkodilatorer.

Hva Xoterna Breezhaler brukes mot

Dette legemidlet brukes for å gjøre det lettere å puste for voksne pasienter med pustevansker på grunn av lungesykdommen kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). Ved KOLS strammes musklene rundt luftveiene. Dette gjør pusting problematisk. Dette legemidlet motvirker strammingen av musklene i lungene og gjør det lettere å få luften inn og ut av lungene.

Bruk av dette legemidlet én gang daglig vil bidra til å redusere effektene av KOLS i din hverdag.

2. Hva du må vite før du bruker Xoterna Breezhaler

Bruk ikke Xoterna Breezhaler

- dersom du er allergisk overfor indakaterol eller glykopyrronium eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Xoterna Breezhaler dersom noe av det følgende gjelder deg:

- du har astma – dette legemidlet skal ikke brukes som astmabehandling.
- du har hjerteproblemer.
- du har anfall eller kramper.
- du har problemer med skjoldbruskkjertelen (tyreotoksikose).
- du har diabetes.
- du bruker legemidler for din lungesykdom, som inneholder virkestoffer som ligner (samme klasse) de som finnes i Xoterna Breezhaler (se avsnittet "Andre legemidler og Xoterna Breezhaler").

- du har problemer med nyrene.
- du har alvorlige leverproblemer.
- du har en øyesykdom kalt trangvinkelglaukom.
- du har problemer med å urinere.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet, dersom noe av det ovenstående gjelder deg (eller du ikke er sikker).

Under behandling med Xoterna Breezhaler

- **Stopp å bruke medisinen og søk medisinsk hjelp umiddelbart** dersom du opplever noe av det følgende:
 - smerter eller ubehag i øynene, midlertidig sløret syn, regnbuesyn eller fargede bilder i sammenheng med røde øyne - dette kan være tegn på akutt trangvinkelglaukom.
 - vanskeligheter med å puste eller svelge, opphovning av tungen, lepper eller ansikt, hudutslett, kløe og elveblest (tegn på en allergisk reaksjon).
 - tetthet i brystet, hoste, pipende pust eller kortpustethet umiddelbart etter bruk av dette legemidlet – dette kan være tegn på en tilstand som kalles paradoksal bronkospasme.
- **Si ifra til legen din umiddelbart** hvis KOLS-symptomene slik som kortpustethet, pipende pust eller hoste ikke blir bedre eller blir verre.

Xoterna Breezhaler brukes til kontinuerlig behandling av KOLS. Bruk ikke dette legemidlet til behandling av brått innsettende kortpustethet eller pipende pust.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år. Dette er fordi legemidlet ikke har blitt utprøvd i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Xoterna Breezhaler

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig at du sier ifra til legen din dersom du bruker:

- enhver medisin som kan ligne Xoterna Breezhaler (inneholder lignende virkestoffer).
- medisiner som kalles betablokkere som kan brukes til behandling av høyt blodtrykk eller andre hjerteproblemer (f.eks. propranolol), eller for øyelidelsen glaukom (f.eks. timolol).
- medisiner som reduserer mengden kalium i blodet. Disse inkluderer:
 - steroider (f.eks. prednisolon),
 - diuretika (vanndrivende medisin) brukt til behandling av høyt blodtrykk (som f.eks. hydroklortiazid),
 - medisiner for pusteproblemer (som f.eks. teofyllin).

Graviditet og amming

Det er ingen data på bruk av dette legemidlet hos gravide kvinner og det er ikke kjent om virkestoffene i dette legemidlet går over i brystmelk. Indakaterol, et av virkestoffene i Xoterna Breezhaler, kan forhindre fødsel på grunn av effekten det har på livmoren.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Ikke bruk Xoterna Breezhaler med mindre legen din sier du skal.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at dette legemidlet påvirker din evne til å kjøre bil og bruke maskiner, men dette legemidlet kan gi svimmelhet (se avsnitt 4). Hvis du føler deg svimmel ved bruk av dette legemidlet, ikke kjør bil eller bruk maskiner.

Xoterna Breezhaler inneholder laktose

Dette legemidlet inneholder laktose (23,5 mg per kapsel). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for legemidler.

3. Hvordan du bruker Xoterna Breezhaler

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye Xoterna Breezhaler som skal brukes

Den vanlige dosen er å inhalere innholdet i én kapsel hver dag.

Du trenger kun å inhalere dette legemidlet én gang daglig siden virkningen varer i 24 timer. Ikke bruk mer enn det legen sier du skal bruke.

Eldre (75 år eller eldre)

Er du 75 år eller eldre kan du bruke den samme dosen av dette legemidlet som andre voksne.

Når skal du inhalere Xoterna Breezhaler

Bruk dette legemidlet til samme tid hver dag. Det vil også hjelpe deg å huske å ta den.

Du kan inhalere Xoterna Breezhaler uavhengig av mat og drikke.

Hvordan inhalere Xoterna Breezhaler

- Xoterna Breezhaler er til bruk ved inhalasjon.
- I denne pakningen finner du en inhalator og kapsler (i blistere) som inneholder medisinen som inhalasjonspulver. Bruk kun kapslene sammen med inhalatoren vedlagt i denne pakningen (Xoterna Breezhaler inhalator). Kapslene skal være i blisteret til du skal bruke dem.
- Fjern beskyttelseslaget fra blisteret for å åpne den - ikke trykk kapselen gjennom folien.
- Når du starter på en ny pakning, skal du bruke Xoterna Breezhaler inhalatoren som følger med i pakningen.
- Kast inhalatoren i hver pakning etter at alle kapslene i pakningen har blitt brukt.
- Kapslene må ikke svelges.
- Les instruksjonen i slutten av dette pakningsvedlegget for mer informasjon om hvordan inhalatoren brukes.

Dersom du tar for mye av Xoterna Breezhaler

Hvis du har inhalert for mye av dette legemidlet eller noen andre har brukt kapslene dine, si ifra til legen din umiddelbart eller oppsøk nærmeste legevakt. Vis pakningen med Xoterna Breezhaler. Medisinsk tilsyn kan være nødvendig. Du kan oppleve at hjertet ditt slår raskere enn vanlig, eller du kan få hodepine, føle deg døs, føle deg kvalm eller at du må kaste opp, eller du kan oppleve synsforstyrrelser, føle deg forstoppet eller ha problemer med vannlating.

Dersom du har glemt å ta Xoterna Breezhaler

Dersom du glemmer å inhalere en dose til vanlig tid, skal du inhalere én dose så snart som mulig den dagen. Inhaler den neste dosen som normalt dagen etter. Ikke inhaler mer enn én dose på samme dag.

Hvor lenge skal behandlingen med Xoterna Breezhaler fortsette

- Fortsett å bruke Xoterna Breezhaler så lenge legen din sier det.
- KOLS er en kronisk sykdom og du skal bruke Xoterna Breezhaler **hver dag** og ikke bare når du har pusteproblemer eller andre symptomer på KOLS.

Dersom du har spørsmål om hvor lenge du skal fortsette behandling med dette legemidlet, snakk med legen din eller apoteket.

Spør lege eller apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger som kan være alvorlige:

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- puste- eller svelgeproblemer, opphovning av tunge, lepper eller ansikt, elveblest, hudutslett – dette kan være tegn på en allergisk reaksjon.
- følelse av å være trett eller svært tørst, økt appetitt uten vektøkning og større urinmengde enn vanlig – dette kan være tegn på høyt nivå av sukker i blodet (hyperglykemi).

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

- trykkende brystmerter med økt svetting – dette kan være et alvorlig hjerteproblem (iskemisk hjertesykdom).
- opphovning hovedsakelig av tungen, lepper eller ansikt (mulige tegn på angioødem).
- pusteproblemer med pipende pust eller hoste.
- smerter eller ubehag i øynene, midlertidig sløret syn, regnbuesyn eller fargede bilder i sammenheng med røde øyne – dette kan være tegn på glaukom.
- uregelmessig hjerterytme.

Søk medisinsk hjelp umiddelbart, dersom du får noen av disse alvorlige bivirkningene.

Andre bivirkninger kan være:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- tett nese, nysing, hoste, hodepine med eller uten feber – dette kan være tegn på en øvre luftveisinfeksjon.

Vanlige

- kombinasjon av sår hals og rennende nese – dette kan være tegn på forkjølelse.
- smertefull og hyppig vannlating – dette kan være tegn på en urinveisinfeksjon kalt cystitt.
- følelse av trykk eller smerte i kinnene og pannen – dette kan være tegn på en bihulebetennelse kalt sinusitt.
- rennende eller tett nese.
- svimmelhet.
- hodepine.
- hoste.
- sår hals.
- urolig mage, dårlig fordøyelse.
- tannråte.
- problemer og smerter ved urinering – dette kan være tegn på en hindring i blæren eller tilbakeholdelse av urin.
- feber.
- brystmerter.

Mindre vanlige

- søvnproblemer.
- hurtig hjerterytme.
- hjerteklapp (palpitasjoner) – tegn på unormal hjerterytme.
- forandringer i stemmen (heshet).
- neseblødning.
- diaré eller magesmerter.
- munntørhet.
- kløe eller utslett.
- smerter i muskler, leddbånd, sener, ledd, og bein.
- muskelkramper.
- vonde, verkende eller ømme muskler.

- smerter i armer eller bein.
- hovne hender, ankler og føtter.
- tretthet.

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

- prikking eller nummenhet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Xoterna Breezhaler

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter ”EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Kapslene oppbevares i originalblisteret for å beskytte mot fuktighet og tas kun ut rett før bruk.

Inhalatoren i hver pakning skal kastes etter at alle kapslene i pakningen har blitt brukt.

Ikke bruk dette legemidlet dersom du oppdager at pakningen er ødelagt eller viser tegn til forringelse.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xoterna Breezhaler

- Virkestoffene er indakaterol (som maleat) og glykopyrroniumbromid. Hver kapsel inneholder 143 mikrogram av indakaterol maleat tilsvarende 110 mikrogram indakaterol og 63 mikrogram glykopyrroniumbromid tilsvarende 50 mikrogram glykopyrronium. Den avgitte dosen (dosen som forlater munnstykket på inhalatoren) tilsvarer 85 mikrogram indakaterol (tilsvarende 110 mikrogram indakaterol maleat) og 43 mikrogram glykopyrronium (tilsvarende 50 mikrogram glykopyrroniumbromid).
- Andre innholdsstoffer i inhalasjonspulveret er laktosemonohydrat og magnesiumstearat. (se avsnitt 2 under ”Xoterna Breezhaler inneholder laktose”).
- Innholdsstoffene i kapselskallet er hypromellose, kalsiumklorid, tartrazin (E 102) og svart (hette) og blått (kropp) blekk.
 - Innholdsstoffene i det svarte blekket (hette) er skjellakk (E 904), propylenglykol, ammoniumhydroksid, kaliumklorid og svart jernoksid (E 172).
 - Innholdsstoffene i det blå (kropp) blekket er skjellakk (E 904), indigokarmin (E 132) og titandioksid (E 171).

Hvordan Xoterna Breezhaler ser ut og innholdet i pakningen

Xoterna Breezhaler 85 mikrogram/43 mikrogram inhalasjonspulver, harde kapsler er gjennomsiktige og gule og inneholder hvitt til nesten hvitt pulver. De har produktkoden "IGP110.50" trykket med blått under to blå streker på kapselen og firmalogo () trykket i svart på hetten.

I denne pakningen vil du finne utstyr kalt en inhalator, sammen med kapsler i blistere. Hver blister inneholder enten 6 eller 10 harde kapsler.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

Enkeltpakninger inneholdende 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 eller 90x1 harde kapsler, sammen med 1 inhalator.

Multipakninger inneholdende 96 harde kapsler (4 pakninger á 24x1) og 4 inhalatorer.

Multipakninger inneholdende 150 harde kapsler (15 pakninger á 10x1) og 15 inhalatorer.

Multipakninger inneholdende 150 harde kapsler (25 pakninger á 6x1) og 25 inhalatorer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 28 11 712
ή
INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 66 64 805-6

España

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

Alfasigma S.p.A.
Tel: +39 06 91 39 4666

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos,
S.A.
Tel: +351 21 499 7400

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

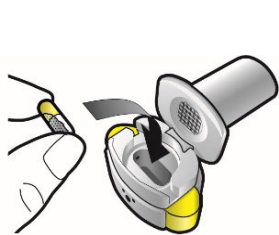
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

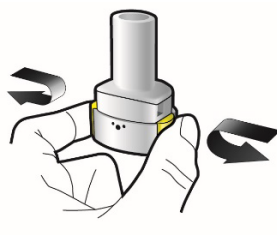
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no

Les hele **Bruksanvisningen** før bruk av Xoterna Breezhaler.



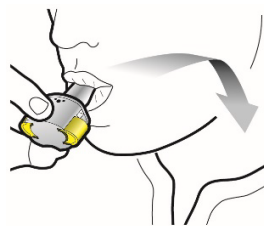
Sett inn kapselen

1



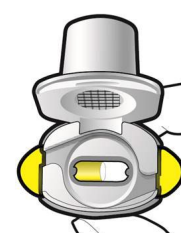
Perforer og frigjør

2



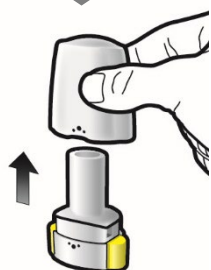
Inhaler dypt

3

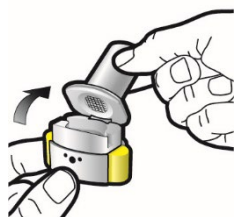


Sjekk at kapselen er tom

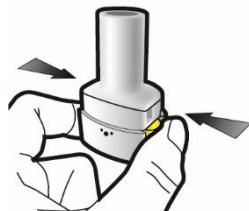
Sjekk



Trinn 1a:
Ta av beskyttelseshetten



Trinn 1b:
Åpne inhalatoren



Trinn 2a:
Stikk hull på kapselen én gang
Hold inhalatoren loddrett.
Stikk hull på kapselen ved å trykke hardt på begge sideknappene samtidig.
Du skal høre en lyd når det stikkes hull på kapselen.
Stikk hull på kapselen kun én gang.



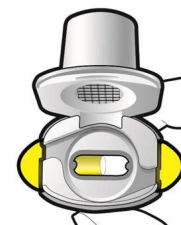
Trinn 2b:
Slipp sideknappene



Trinn 3a:
Pust ut fullstendig
Ikke blås inn i inhalatoren.



Trinn 3b:
Inhaler legemidlet dypt inn
Hold inhalatoren som vist på bildet.
Ta munnstykket i munnen og lukk leppene tett rundt det.
Ikke trykk på sideknappene.



Sjekk at kapselen er tom
Åpne inhalatoren og se om det er noe pulver igjen i kapselen.

Dersom det er pulver igjen i kapselen:

- Lukk inhalatoren.
- Gjenta trinn 3a til 3c.



Gjenstående pulver **Tom**



Trinn 1c:

Ta ut kapsel fra blister

Separer én blisterenhet fra endoseblisterpakningen.

Riv av folien på blisteret og ta ut kapselen.

Ikke trykk kapselen gjennom folien.

Ikke svelg kapselen.



Trinn 1d:

Innsetting av kapsel

Legg aldri en kapsel direkte i munnstykket.



Trinn 1e:

Lukk inhalatoren

Pust inn hurtig og så dypt du kan.

Under inhalering skal du høre en surrende lyd.

Det kan hende du smaker legemiddelet når du inhalerer.



Trinn 3c:

Hold pusten

Hold pusten i opptil 5 sekunder.



Fjern tom kapsel

Kast den tomme kapselen sammen med husholdningsavfallet.

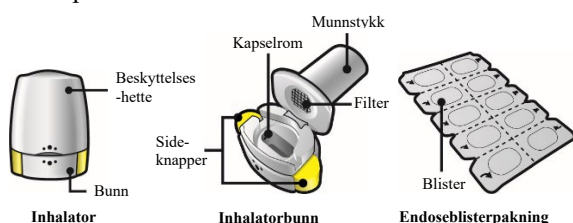
Lukk inhalatoren og sett på beskyttelseshetten.

Viktig informasjon

- Xoterna Breezhaler-kapsler må alltid oppbevares i blisterpakningen og skal kun fjernes rett før bruk.
- Ikke trykk kapselen gjennom folien for å fjerne den fra blisteret.
- Ikke svelg kapselen.
- Ikke bruk Xoterna Breezhaler-kapsler sammen med andre inhalatorer
- Ikke bruk Xoterna Breezhaler-inhalatoren til å ta andre legemidler som er kapsler.
- Legg aldri kapselen inn i munnen din eller i munnstykket på inhalatoren.
- Ikke trykk på sideknappene mer enn én gang.
- Ikke blås inn i munnstykket.
- Ikke trykk inn sideknappene samtidig som du inhalerer gjennom munnstykket.
- Ikke håndter kapslene med våte hender.
- Vask aldri inhalatoren med vann.

Xoterna Breezhaler-inhalatorpakning inneholder:

- En Xoterna Breezhaler-inhalator
- En eller flere endoseblisterpakninger, hver inneholder enten 6 eller 10 Xoterna Breezhaler-kapsler som skal brukes i inhalatoren



Ofte stilte spørsmål

Hvorfor laget ikke inhalatoren lyd da jeg inhalerte?

Kapselen kan sitte fast i kapselrommet. Dersom dette skjer, løsne kapselen ved å slå forsiktig på bunnen av inhalatoren. Inhaler legemidlet igjen ved å gjenta trinn 3a til 3c.

Hva skal jeg gjøre dersom det er pulver igjen i kapselen?

Du har ikke fått nok av legemidlet ditt. Lukk inhalatoren og gjenta trinn 3a til 3c.

Jeg hostet etter inhalering, gjør dette noe?

Dette kan skje. Så lenge kapselen er tom, har du fått nok av legemidlet ditt.

Jeg kjente små biter av kapselen på tungen min, gjør dette noe?

Dette kan skje. Det er ikke skadelig. Sannsynligheten for at kapselen brytes ned i små biter vil øke dersom kapselen stikkes hull på mer enn én gang.

Rengjøring av inhalatoren

Tørk munnstykket på inn- og utsiden med en ren, tørr klut som ikke loer, for å fjerne rester av pulver. Hold inhalatoren tørr. Vask aldri inhalatoren med vann.

Kast inhalatoren etter bruk

Hver inhalator skal kastes etter at alle kapslene er brukt. Spør på apoteket hvordan legemidler og inhalatorer, som ikke lenger er i bruk, skal kastes.