

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ultibro Breezhaler 85 mikrogram/43 mikrogram, inhalationspulver i kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 143 µg indacaterolmaleat svarende til 110 µg indacaterol og 63 µg glycopyrroniumbromid svarende til 50 µg glycopyrronium.

Hver leveret dosis (den dosis, der afgives fra mundstykket af inhalatoren) indeholder 110 µg indacaterolmaleat svarende til 85 µg indacaterol og 54 µg glycopyrroniumbromid svarende til 43 µg glycopyrronium.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:
Hver kapsel indeholder 23,5 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationspulver i kapsel

Kapsler med gennemsigtig gul hætte og naturfarvet gennemsigtig underdel indeholdende et hvidt til næsten hvidt pulver og påtrykt produktkoden "IGP110.50" i blå under to blå bjælker på underdelen og firmalogoet (ℓ) i sort på hættens.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ultibro Breezhaler er indiceret som bronkodilaterende vedligeholdelsesbehandling til symptomlindring hos voksne patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er inhalation af indholdet i en kapsel én gang dagligt ved hjælp af Ultibro Breezhaler-inhalatoren.

Det anbefales at tage Ultibro Breezhaler på samme tidspunkt hver dag. Hvis en dosis glemmes, skal den tages så hurtigt som muligt samme dag. Patienterne skal informeres om, at de ikke må tage mere end én dosis om dagen.

Særlige populationer

Ældre

Ultibro Breezhaler kan bruges ved den anbefalede dosis til ældre patienter (75 år eller ældre).

Nedsat nyrefunktion

Ultibro Breezhaler kan bruges ved den anbefalede dosis hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller slutstadiet af nyresygdom, som kræver dialyse, må det udelukkende bruges, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Ultibro Breezhaler kan bruges i den anbefalede dosis til patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen tilgængelige data for brug af Ultibro Breezhaler til patienter med stærkt nedsat leverfunktion, der skal derfor iagttages forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevant brug af Ultibro Breezhaler i den pædiatriske population (under 18 år) ved indikationen KOL. Ultibro Breezhalers sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Kun til inhalation. Kapslerne må ikke synkes.

Kapslerne må kun tages ved hjælp af Ultibro Breezhaler-inhalatoren (se pkt. 6.6).

Patienter skal informeres om korrekt administration af produktet. Patienter, der ikke oplever en forbedring i vejrtrækningen, skal spørges om de sluger medicinen i stedet for at inhalere den.

For instruktioner om brug af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ultibro Breezhaler bør ikke anvendes sammen med lægemidler indeholdende andre langtidsvirkende beta-adrenerge agonister eller langtidsvirkende muskarine antagonist, der er de farmakoterapeutiske grupper, som komponenterne i Ultibro Breezhaler tilhører (se pkt. 4.5).

Astma

Ultibro Breezhaler må ikke anvendes til behandling af astma, da der ikke foreligger data for denne indikation.

Langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister kan øge risikoen for alvorlige astma-relaterede bivirkninger, inklusive astma-relaterede dødsfald, hvis det bruges til behandling af astma.

Ikke til akut brug

Ultibro Breezhaler er ikke indiceret til behandling af akutte tilfælde af bronkospasmer.

Overfølsomhed relateret til indacaterol

Der er rapporteret øjeblikkelige overfølsomhedsreaktioner efter administration af indacaterol, en af komponenterne i Ultibro Breezhaler. Hvis der opstår symptomer, som antyder allergiske reaktioner (specielt vejrtræknings- eller synkebesvær, hævet tunge, læber og ansigt, urticaria, hududslæt), skal behandlingen seponeres med det samme og alternativ terapi startes.

Paradokse bronkospasmer

Der er ikke observeret paradoks bronkospasme i kliniske studier med Ultibro Breezhaler. Paradoks bronkospasme er dog observeret ved anden inhalationsbehandling og kan være livstruende. Hvis det opstår, skal behandlingen straks seponeres og erstattes med alternativ behandling.

Antikolinerge virkninger relateret til glycopyrronium

Snærvinklet glaukom

Der foreligger ingen data for patienter med snærvinklet glaukom, Ultibro Breezhaler bør derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Patienter skal informeres om tegn og symptomer på akut snærvinklet glaukom og skal informeres om øjeblikkelig seponering af Ultibro Breezhaler, hvis patienten udvikler nogle af disse tegn eller symptomer.

Urinretention

Der foreligger ingen data for patienter med urinretention, Ultibro Breezhaler bør derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Patienter med svært nedsat nyrefunktion

En moderat, gennemsnitlig forøgelse i den samlede systemiske eksponering (AUC_{last}) af glycopyrronium på op til 1,4 gange er set hos forsøgspersoner med let og moderat nedsat nyrefunktion, og op til 2,2 gange hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion og i slutstadiet af nyresygdom. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed på under 30 ml/min/1,73 m²), herunder patienter med slutstadiet af nyresygdom, hvor dialyse er påkrævet, må Ultibro Breezhaler kun bruges, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko (se punkt 5.2). Disse patienter skal monitoreres nøje for potentielle bivirkninger.

Kardiovaskulære virkninger

Ultibro Breezhaler skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kardiovaskulære sygdomme (koronar hjertesygdom, akut myokardieinfarkt, hjertearytmier, hypertension)

Beta₂-adrenerge agonister kan medføre klinisk signifikante kardiovaskulære virkninger hos nogle patienter, hvilket ses som øget pulsfrekvens, blodtryk og/eller andre symptomer. Hvis sådanne virkninger forekommer med dette lægemiddel, kan det muligvis være nødvendigt at seponere behandlingen. Desuden er der rapporteret ekg-ændringer ved brug af beta-adrenerge agonister, såsom udfladning af T-tak, forlængelse af QT-intervallet og ST-segmentdepression, selvom den kliniske signifikans af disse observationer ikke kendes. Langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt eller mistænkt forlængelse af QT-intervallet, eller som behandles med lægemidler, der kan påvirke QT-intervallet.

Patienter med ustabil iskæmisk hjertesygdom, venstreventrikulær dysfunktion, tidligere myokardieinfarkt, arytmier (eksklusive kronisk stabil atrieflimren), tidligere langt QT-syndrom eller hvis QTc (Fridericia metode) var forlænget (>450 ms) blev ekskluderet fra de kliniske studier, og der er derfor ingen erfaring med disse patientgrupper. Ultibro Breezhaler bør anvendes med forsigtighed til disse patientgrupper.

Hypokaliæmi

Beta₂-adrenerge agonister kan medføre signifikant hypokaliæmi hos visse patienter, hvilket potentielt kan medføre kardiovaskulære bivirkninger. Reduktionen af serumkalium er typisk midlertidig og kræver ikke supplering. Hos patienter med svær KOL kan hypokaliæmi potenseres af hypoksi og samtidig behandling, hvilket kan øge tilbøjeligheden til hjertearytmier (se pkt. 4.5).

Der er ikke set klinisk relevante virkninger af hypokaliæmi i kliniske studier med Ultibro Breezhaler ved den anbefalede terapeutiske dosis (se pkt. 5.1).

Hyperglykæmi

Inhalation af høje doser beta₂-adrenerge agonister kan medføre forhøjet plasmaglukose. Ved påbegyndelse af behandling med Ultibro Breezhaler skal plasmaglukose monitoreres tættere hos diabetespatienter.

Kliniske studier har vist, at flere patienter på Ultibro Breezhaler har oplevet klinisk betydningsfulde ændringer i blodglukose (4,1 %) ved den anbefalede dosis end ved placebo (2,3 %). Ultibro Breezhaler er ikke undersøgt hos patienter med ukontrolleret diabetes mellitus.

Almene symptomer

Ultibro Breezhaler skal anvendes med forsigtighed hos patienter med konvulsive sygdomme eller tyrotoksikose og hos patienter, som er usædvanlig responsive over for beta₂-adrenerge agonister.

Hjælpstoffer

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glukose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig administration af oralt inhaleret indacaterol og glycopyrronium ved steady-state for begge komponenter påvirkede ikke farmakokinetikken for nogen af komponenterne.

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med Ultibro Breezhaler. Oplysning om potentialet for interaktioner er baseret på potentialet for hver af de to komponenter.

Samtidig brug ikke anbefalet

Beta-adrenerge blokkere

Beta-adrenerge blokkere kan svække eller modvirke virkningen af beta₂-adrenerge agonister. Ultibro Breezhaler bør derfor ikke gives sammen med beta-adrenerge blokkere (herunder øjendråber), medmindre der er tvingende årsager hertil. Hvor det er påkrævet, skal kardioselektive beta-adrenerge blokkere foretrækkes, selvom de skal anvendes med forsigtighed.

Antikolinergika

Brug af Ultibro Breezhaler sammen med andre lægemidler indeholdende antikolinergika er ikke undersøgt og kan derfor ikke anbefales (se pkt. 4.4).

Sympatomimetiske stoffer

Samtidig anvendelse af andre sympatomimetiske stoffer (alene eller som del af kombinationsbehandling) kan potentielt bivirkninger ved indacaterol (se pkt. 4.4).

Forsigtighed nødvendig ved samtidig brug

Hypokaliæmisk behandling

Samtidig hypokaliæmisk behandling med methylxanthin-derivater, steroider eller ikke-kaliumbesparende diuretika kan potentielt muligheden for hypokaliæmisk virkning af beta₂-adrenerge agonister, og skal derfor anvendes med forsigtighed (se pkt. 4.4).

Overvejelser ved samtidig brug

Metaboliske og transporterbaserede interaktioner

CYP3A4 og P-glycoprotein (P-gp) er centrale komponenter i udskillelsen af indacaterol. Hæmning af disse systemer øger den systemiske påvirkning af indacaterol med op til det dobbelte.

Størrelsesordenen på eksponeringsforhøjelserne, som skyldes interaktioner, giver ikke grund til bekymringer vedrørende sikkerheden, taget i betragtning, at der er erfaringer med sikkerhed fra kliniske forsøg på op til ét år med indacaterol i doser på op til det dobbelte af den maksimalt anbefalede indacaterol dosis.

Cimetidin eller andre hæmmere af organisk kationtransport

I en klinisk undersøgelse med raske frivillige forårsagede cimetidin, en hæmmer af organisk kationtransport, som menes at bidrage til renal udskillelse af glycopyrronium, en stigning i den samlede eksponering (AUC) for glycopyrronium på 22 % og en reduktion i renal clearance på 23 %. På baggrund af disse ændringers omfang forventes der ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion, når glycopyrronium administreres sammen med cimetidin eller andre hæmmere af organisk kationtransport.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Ultibro Breezhaler til gravide kvinder. Ved klinisk relevante eksponeringer indikerer dyrestudier hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Indacaterol kan hæmme veer ved fødslen pga. en afslappende virkning på den glatte muskulatur i uterus. Derfor må Ultibro Breezhaler kun anvendes under graviditet, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det vides ikke om indacaterol, glycopyrronium og deres metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakokinetiske/toksikologiske data har vist udskillelse af indacaterol, glycopyrronium og deres metabolitter i mælk fra diende rotter. Anvendelsen af Ultibro Breezhaler hos ammende kvinder bør kun overvejes, hvis den forventede fordel for kvinden er større end den potentielle risiko for spædbarnet (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Reproduktionsstudier og andre data fra dyr indikerer ikke problemer i forbindelse med fertilitet hos hverken mænd eller kvinder.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Dette lægemiddel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Forekomst af svimmelhed kan dog påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oplysningerne om sikkerhedsprofilen er baseret på erfaringerne med Ultibro Breezhaler og de individuelle komponenter.

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Erfaringer vedrørende sikkerhed af Ultibro Breezhaler er baseret på data fra op til 15 måneders eksponering ved den anbefalede terapeutiske dosis.

De samme bivirkninger blev observeret for Ultibro Breezhaler, som for de individuelle komponenter. Da det indeholder indacaterol og glycopyrronium, kan typen og sværhedsgraden af bivirkninger, der er forbundet med hver af disse komponenter, forventes i kombinationen.

Sikkerhedsprofilen er karakteriseret ved typiske antikolinerge og beta-adrenerge symptomer relateret til de individuelle komponenter i kombinationen. Øvrige mest almindelige bivirkninger relateret til produktet (rapporteret hos mindst 3 % af patienterne på Ultibro Breezhaler og også højere end for placebo) var hoste og orofaryngeale smerter (inklusive halsirritation).

Skematisk oversigt over bivirkninger

Bivirkninger rapporteret i løbet af de første seks måneder i to pivotale fase III-studier med en varighed på 6 og 12 måneder (*core* 6-måneders sikkerhedsdatabase) er angivet i henhold til MedDRA-systemorganklasserne. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne ordnet efter hyppighed med den hyppigste bivirkning først. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed. Derudover er den tilsvarende hyppighedskategori for hver bivirkning baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Bivirkninger rapporteret i *core* 6-måneders databasen

Bivirkninger	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	
Infektion i øvre luftveje ²	Meget almindelig
Nasofaryngitis ²	Almindelig
Urinvejsinfektioner ²	Almindelig
Sinuitis ²	Almindelig
Rhinitis ²	Almindelig
Immunsystemet	
Overfølsomhed ²	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring	
Diabetes mellitus og hyperglykæmi ²	Ikke almindelig
Psykiske forstyrrelser	
Søvnløshed ²	Ikke almindelig
Nervesystemet	
Svimmelhed ²	Almindelig
Hovedpine ²	Almindelig
Paræstesi ²	Ikke almindelig
Øjne	
Glaukom ¹	Ikke almindelig
Hjerte	
Iskæmisk hjertesygdom ²	Ikke almindelig
Atrieflimren ²	Ikke almindelig
Takykardi ²	Ikke almindelig
Palpitationer ²	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	
Hoste ²	Almindelig
Orofaryngeale smerter, inklusive halsirritation ²	Almindelig
Paradoks bronkospasme ³	Ikke almindelig
Epistaxis ²	Ikke almindelig

Mave-tarm-kanalen	
Dyspepsi ²	Almindelig
Tandcaries ²	Almindelig
Gastroenteritis ³	Almindelig
Mundtørhed ²	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	
Kløe/udslæt ²	Ikke almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Muskuloskeletale smerter ²	Almindelig
Muskelspasm ²	Ikke almindelig
Myalgi ²	Ikke almindelig
Smerter i ekstremiteter ³	Ikke almindelig
Nyrer og urinveje	
Blæreobstruktion og urinretention ²	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Pyreksi ¹	Almindelig
Brystsmerter ²	Almindelig
Perifert ødem ²	Ikke almindelig
Træthed ²	Ikke almindelig

¹ Bivirkning observeret for Ultibro Breezhaler, men ikke for de individuelle komponenter.

² Bivirkning observeret for Ultibro Breezhaler og mindst én af de individuelle komponenter.

³ Bivirkning observeret for mindst én af de individuelle komponenter, men ikke med Ultibro Breezhaler; hyppighedskategori jævnfør pkt. 4.8 i produktresuméet for de individuelle komponenter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hoste var almindelig men sædvanligvis af mild sværhedsgrad.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen information vedrørende klinisk relevant overdosering med Ultibro Breezhaler.

En overdosis kan medføre en forstærket virkning, som er typisk for beta₂-adrenerge stimulerende midler, dvs. takykardi, tremor, palpitationer, hovedpine, kvalme, opkast, døsig, ventrikulære arytmier, metabolisk acidose, hypokaliæmi og hyperglykæmi eller den kan inducere antokolinergisk virkning såsom øget intraokulært tryk (forårsager smerte, synsforstyrrelse eller rødt øje), obstipation eller udtømningsbesvær. Understøttende og symptomatisk behandling er indiceret. I alvorlige tilfælde skal patienten behandles på hospitalet. Brug af kardioselektive betablokkere kan overvejes til at behandle beta₂-adrenerge virkninger, men kun under overvågning af en læge og med ekstrem forsigtighed, da brugen af beta-adrenerge blokkere kan udløse bronkospasme.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til obstruktive luftvejssygdomme, adrenergika i kombination med antikolinergika, ATC-kode: R03AL04

Virkningsmekanisme

Ultibro Breezhaler

Når indacaterol og glycopyrronium gives samtidig i Ultibro Breezhaler, udøver de en additiv virkning grundet deres forskellige virkningsmekanismer, der er målrettet forskellige receptorer og signalveje til at opnå afslappelse af den glatte muskulatur. Grundet forskellen i tæthed af beta₂-adrenoceptorer og M3-receptorer i centrale *versus* perifere luftveje, bør beta₂-agonister have større virkning på afslappelse af de perifere luftveje, mens en antikolinerg komponent kan være mere effektiv i de centrale luftveje. For at opnå bronkodilatation i både de perifere og centrale luftveje hos mennesker, kan det derfor være en fordel at kombinere en beta₂-adrenerg agonist og en muskarinantagonist.

Indacaterol

Indacaterol er en langtidsvirkende beta₂-adrenerg agonist beregnet til administration én gang dagligt. De farmakologiske virkninger af beta₂-adrenoceptoragonister, inklusive indacaterol, kan som minimum delvist tilskrives stimulering af intracellulær adenylcyclase, det enzym, som katalyserer omdannelsen af adenosintrifosfat (ATP) til cyklisk-3', 5'-adenosinmonofosfat (cyklisk AMP). Forøgede cykliske AMP-niveauer medfører afslapning af den bronkiale glatte muskulatur. *In vitro*-forsøg har påvist, at indacaterol har flere gange større agonistaktivitet på beta₂-receptorer sammenlignet med beta₁- og beta₃-receptorer.

Når indacaterol inhaleres, virker det lokalt i lungen som en bronkodilator. Indacaterol er en partiel agonist på den humane beta₂-adrenerg receptor med nanomolær styrke.

Selvom beta₂-adrenerge receptorer er de fremherskende adrenerge receptorer i den bronkiale glatte muskulatur, og beta₁-adrenerge receptorer er de fremherskende receptorer i det humane hjerte, eksisterer der ligeledes beta₂-adrenerge receptorer i det humane hjerte, som udgør 10-50 % af den samlede mængde adrenerge receptorer. Deres tilstedeværelse i hjertet øger sandsynligheden for, at selv meget selektive beta₂-adrenerge agonister kan påvirke hjertet.

Glycopyrronium

Glycopyrronium er en langtidsvirkende muskarinreceptorantagonist (antikolinergt lægemiddel) til inhalation én gang dagligt til bronkodilaterende vedligeholdelsesbehandling af KOL. Parasympatiske nerver er de primære bronkokonstriktive neurale signalveje i luftvejene, og kolinerge tonus er den vigtigste reversible komponent for luftvejsobstruktion ved KOL. Glycopyrronium virker ved at blokere den bronkokonstriktive virkning af acetylkolin på luftvejenes glatte muskelceller, hvilket udvider luftvejene.

Glycopyrroniumbromid er en muskarinreceptorantagonist med høj affinitet. Der er påvist en selektivitet på mere end fire gange over for de humane M3-receptorer end over for de humane M2-receptorer ved hjælp af forsøg med radioligand binding.

Farmakodynamisk virkning

Kombinationen af indacaterol og glycopyrronium i Ultibro Breezhaler viste en hurtigt indsættende virkning inden for 5 minutter efter dosering. Virkningen er konstant over hele 24-timers doseringsintervallet.

Den gennemsnitlige bronkodilaterende virkning stammende fra serie FEV₁-målinger over 24 timer var 320 ml efter 26 ugers behandling. Virkningen var signifikant højere for Ultibro Breezhaler sammenlignet med indacaterol, glycopyrronium eller tiotropium alene (forskel på 110 ml for hver sammenligning).

Der var ikke tegn på takyfylaksi over for virkningen af Ultibro Breezhaler over tid ved sammenligning med placebo eller dets monoterapikomponenter.

Virkninger på hjertefrekvensen

Virkningen på hjertefrekvensen hos raske frivillige forsøgspersoner blev undersøgt efter en enkelt dosis, der var 4 gange større end den anbefalede terapeutiske dosis af Ultibro Breezhaler. Den blev indgivet i 4 dosistrin med en times mellemrum mellem hver dosis og sammenlignet med virkningen af placebo, indacaterol, glycopyrronium og salmeterol.

Den største tidsmæssige øgning i hjertefrekvens sammenlignet med placebo var +5,69 slag/minut (90 % [CI 2,71, 8,66]), og det største fald var -2,51 slag/minut (90 % [CI -5,48, 0,47]). Generelt sås ingen konsistent farmakodynamisk virkning af Ultibro Breezhaler på hjertefrekvensen over tid.

Der blev udført undersøgelse af hjertefrekvensen hos KOL-patienter ved supratherapeutiske dosisniveauer. Der var ingen relevante virkninger af Ultibro Breezhaler på den gennemsnitlige hjertefrekvens i løbet af 24 timer og på hjertefrekvensen målt efter 30 minutter, 4 timer og 24 timer.

QT interval

Komponenterne i Ultibro Breezhaler er ikke kendt for at have et QT-forlængende potentiale ved kliniske dosisniveauer. Der blev ikke vist klinisk relevant virkning på QT-intervallet i et omhyggeligt QT (TQT)-studie hos raske frivillige forsøgspersoner med inhalation af en høj dosis indacaterol (op til to gange den maksimalt anbefalede terapeutiske dosis). Ligeledes blev der ikke set QT-forlængelse i et TQT-studie for glycopyrronium efter inhalation af en dosis, der var 8 gange højere end den anbefalede terapeutiske dosis.

Virkningen af Ultibro Breezhaler på QTc-intervallet blev undersøgt hos raske frivillige forsøgspersoner efter inhalation af Ultibro Breezhaler i op til 4 gange den anbefalede terapeutiske dosis i fire dosistrin med en times mellemrum mellem hver dosis. Den største tidsmæssige forskel sammenlignet med placebo var 4,62 ms (90 % CI 0,40, 8,85 ms), og den største tidsmæssige nedsættelse var -2,71 ms (90 % CI -6,97, 1,54 ms), hvilket indikerer at Ultibro Breezhaler ikke har nogen relevant indvirkning på QT-intervallet. Dette var forventeligt på baggrund af dets komponents egenskaber.

Hos KOL-patienter medførte supratherapeutiske doser af Ultibro Breezhaler på mellem 116 µg/86 µg og 464 µg/86 µg en højere andel af patienter med QTcF-stigning *versus baseline* på mellem 30 ms og 60 ms (rangerende fra 16,0 % til 21,6 % *versus* 1,9 % for placebo), men der var ingen QTcF-stigninger >60 ms i forhold til baseline. Det højeste doseringsniveau på 464 µg/86 µg Ultibro Breezhaler viste også en højere andel af absolutte QTcF-værdier >450 ms (12,2 % *versus* 5,7 % for placebo).

Serumkalium og blodglukose

Hos raske, frivillige forsøgspersoner var virkningen på serumkalium meget lille efter indgift af en dosis, der var 4 gange højere end den anbefalede terapeutiske dosis af Ultibro Breezhaler (maksimal forskel sammenlignet med placebo var -0,14 mmol/l). Den maksimale virkning på blodglucose var 0,67 mmol/l.

Klinisk virkning og sikkerhed

Det kliniske Fase III-udviklingsprogram for Ultibro Breezhaler omfattede fem studier, der inkluderede mere end 5.000 patienter: 1) et 26-ugers placebo- og aktiv-kontrolleret studie (indacaterol én gang dagligt, glycopyrronium én gang dagligt, open-label tiotropium én gang dagligt); 2) et 26-ugers aktivkontrolleret studie (fluticason/salmeterol to gange dagligt); 3) et 64-ugers aktivkontrolleret studie (glycopyrronium én gang dagligt, open-label tiotropium én gang dagligt); 4) et 52-ugers placebokontrolleret studie; og 5) et 3-ugers placebo- og aktiv-kontrolleret (tiotropium én gang dagligt) arbejdstolerance-studie.

I fire af disse studier blev der inkluderet patienter med den kliniske diagnose moderat til svær KOL. I 64-ugers-studiet blev der inkluderet patienter med svær til meget svær KOL.

Virkning på lungefunktion

Ultibro Breezhaler viste klinisk relevant forbedring af lungefunktionen (målt ved forceret expiration i et sekund, FEV₁) i en række kliniske studier. I Fase III-studier sås bronkodilaterende virkning inden for 5 minutter efter første dosis, og denne blev opretholdt i løbet af doserings-intervallet på 24 timer fra første dosis. Den bronkodilaterende virkning aftog ikke over tid.

Effektgraden var afhængig af graden af reversibilitet af besværet vejrtrækning ved *baseline* (undersøgt ved administration af en korttidsvirkende muskarin-antagonist bronkodilatator og en hurtigvirkende beta₂-agonist bronkodilatator): Patienter med den laveste grad af reversibilitet ved *baseline* (<5 %) udviste generelt et lavere bronkodilatator-respons end patienter med en højere grad af reversibilitet ved *baseline* (≥5 %). Efter 26 uger (primært endepunkt) øgede Ultibro Breezhaler dal-FEV₁ med 80 ml hos patienter (Ultibro Breezhaler n=82; placebo n=42) med den laveste grad af reversibilitet (<5 %) (p=0,053) og med 220 ml hos patienterne (Ultibro Breezhaler n=392, placebo n=190), med en højere grad af reversibilitet ved baseline (≥5 %) sammenlignet med placebo (p<0,001).

Dal og peak FEV₁:

Som vist i tabellen nedenfor forøgede Ultibro Breezhaler post-dosis dal FEV₁ med 200 ml sammenlignet med placebo ved det primære endepunkt (p<0,001) efter 26 uger, og viste statistisk signifikant forøgelse sammenlignet med såvel hver monoterapikomponent-behandlingsarm (indacaterol og glycopyrronium) som tiotropiumbehandlingsarmen.

Postdosis dal FEV₁ (mindste kvadraters gennemsnit) ved dag 1 og uge 26 (primært endepunkt)

Forskel i behandling	Dag 1	Uge 26
Ultibro Breezhaler – placebo	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)

Den gennemsnitlige før-dosis FEV₁ (gennemsnittet af værdierne målt ved -45 og -15 minutter før morgendosis af studiemedicin) var statistisk signifikant til fordel for Ultibro Breezhaler sammenlignet med fluticason/salmeterol (100 ml, p<0,001) ved uge 26, sammenlignet med placebo (189 ml, p<0,001) efter uge 52 og ved alle besøg op til uge 64 sammenlignet med glycopyrronium (70-80 ml, p<0,001) og tiotropium (60-70 ml, p<0,001). Ved uge 26 medførte Ultibro Breezhaler statistisk signifikant forbedring af peak FEV₁ sammenlignet med placebo i de første 4 timer post dosis (330 ml) (p<0,001).

FEV₁ AUC:

Ultibro Breezhaler forøgede post-dosis FEV₁ AUC₀₋₁₂ (primært endepunkt) med 140 ml efter 26 uger (p<0,001) sammenlignet med fluticason/salmeterol.

Symptomatiske fordele

Åndenød:

Ultibro Breezhaler medførte statistisk signifikant reduktion af åndenød evalueret ved hjælp af Transitional Dyspnoea Index (TDI); og viste en statistisk signifikant forøgelse i TDI fokal score ved uge 26 sammenlignet med placebo (1,09, p<0,001), tiotropium (0,51, p=0,007) og fluticason/salmeterol (0,76, p=0,003). Forbedringer sammenlignet med indacaterol og glycopyrronium var henholdsvis 0,26 og 0,21.

En statistisk signifikant højere procentdel patienter, som fik Ultibro Breezhaler, responderede med en 1 point eller større forbedring i TDI fokal score ved uge 26 sammenlignet med placebo (henholdsvis 68,1 % og 57,5 %, $p=0,004$). En signifikant højere andel af patienterne på Ultibro Breezhaler viste klinisk betydningsfuldt respons ved uge 26 sammenlignet med patienter på tiotropium (68,1 % Ultibro Breezhaler *versus* 59,2 % tiotropium, $p=0,016$) og patienter på fluticason/salmeterol (65,1 % Ultibro Breezhaler *versus* 55,5 % fluticason/salmeterol, $p=0,088$).

Helbredsrelateret livskvalitet:

Ultibro Breezhaler har også vist en statistisk signifikant virkning på helbredsrelateret livskvalitet målt ved hjælp af St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) udtrykt ved en reduktion i SGRQ totalscore efter 26 uger sammenlignet med placebo (-3,01, $p=0,002$) og tiotropium (-2,13, $p=0,009$) og reduktioner sammenlignet med indacaterol og glycopyrronium var henholdsvis -1,09 og -1,18. Efter 64 uger var reduktionen statistisk signifikant sammenlignet med tiotropium (forskell i mindste kvadraters gennemsnit -2,69, $p<0,001$).

En højere procentdel af patienter, som fik Ultibro Breezhaler, responderede med en klinisk betydningsfuld forbedring i SGRQ-score (defineret som et fald på mindst 4 enheder fra udgangsværdien) ved uge 26 sammenlignet med placebo (henholdsvis 63,7 % og 56,6 %, $p=0,088$) og tiotropium (63,7 % Ultibro Breezhaler *versus* 56,4 % tiotropium, $p=0,047$), og ved uge 64 sammenlignet med glycopyrronium og tiotropium (henholdsvis 57,3 % Ultibro Breezhaler *versus* 51,8 % glycopyrronium, $p=0,055$; *versus* 50,8 % tiotropium, $p=0,051$).

Daglige aktiviteter

Ultibro Breezhaler viste en signifikant overlegen forbedring *versus* tiotropium i andel af "dage med evne til at udføre daglige aktiviteter" i løbet af 26 uger (8,45 %, $p<0,001$). Ved uge 64 viste Ultibro Breezhaler numerisk forbedring i forhold til glycopyrronium (1,95 %; $p=0,175$) og statistisk forbedring i forhold til tiotropium (4,96 %; $p=0,001$).

KOL-eksacerbationer

I et 64 ugers studie, der sammenligner Ultibro Breezhaler ($n=729$), glycopyrronium ($n=739$) og tiotropium ($n=737$), reducerede Ultibro Breezhaler den årlige hyppighed for moderate til svære KOL-eksacerbationer med 12 % sammenlignet med glycopyrronium ($p=0,038$) og med 10 % sammenlignet med tiotropium ($p=0,096$). Antallet af moderate til svære KOL-eksacerbationer/patientår var 0,94 for Ultibro Breezhaler (812 tilfælde), 1,07 for glycopyrronium (900 tilfælde) og 1,06 for tiotropium (898 tilfælde). Ultibro Breezhaler reducerede også den årlige rate af alle KOL-eksacerbationer (milde, moderate eller svære) statistisk signifikant med 15 % sammenlignet med glycopyrronium ($p=0,001$) og 14 % sammenlignet med tiotropium ($p=0,002$). Antallet af alle KOL-eksacerbationer/patient-år var 3,34 for Ultibro Breezhaler (2.893 tilfælde), 3,92 for glycopyrronium (3.294 tilfælde) og 3,89 for tiotropium (3.301 tilfælde).

I et 26-ugers studie, der sammenligner Ultibro Breezhaler ($n=258$) og fluticason/salmeterol ($n=264$), var antallet af moderate til svære KOL-eksacerbationer/patient-år henholdsvis 0,15 *versus* 0,18 (18 tilfælde *versus* 22 tilfælde) ($p=0,512$), og antallet af alle KOL-eksacerbationer/patient-år (milde, moderate og svære) var henholdsvis 0,72 *versus* 0,94 (86 tilfælde *versus* 113 tilfælde) ($p=0,098$).

Brug af anfaldsmedicin

Ultibro Breezhaler nedsatte over 26 uger brugen af anfaldsmedicin (salbutamol) statistisk signifikant med 0,96 sug per dag ($p<0,001$) sammenlignet med placebo, 0,54 sug per dag ($p<0,001$) sammenlignet med tiotropium og 0,39 sug per dag ($p=0,019$) sammenlignet med fluticason/salmeterol. Over 64 uger var denne reduktion 0,76 sug per dag ($p<0,001$) sammenlignet med tiotropium.

Arbejdstolerance

Indgift af Ultibro Breezhaler om morgenen reducerede dynamisk hyperinflation og forøgede tiden hvor fysisk aktivitet kunne opretholdes fra første dosis. På første behandlingsdag var den inspiratoriske indåndingskapacitet under fysisk aktivitet signifikant forbedret (250 ml, $p < 0,001$) sammenlignet med placebo. Efter tre ugers behandling var forbedringen i inspiratorisk kapacitet med Ultibro Breezhaler større (320 ml, $p < 0,001$) og varigheden af udholdenhed under fysisk aktivitet øget (59,5 sekunder, $p = 0,006$) sammenlignet med placebo.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Ultibro Breezhaler i alle undergrupper af den pædiatriske population med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Ultibro Breezhaler

Efter inhalation af Ultibro Breezhaler var mediantiden for opnåelse af maksimal plasmakoncentration af glycopyrronium og indacaterol henholdsvis ca. 15 minutter og 5 minutter.

På grundlag af *in vitro* performancedata forventes dosis af indacaterol leveret til lungerne at være den samme for Ultibro Breezhaler og indacaterol monoterapiproduktet. Eksponering ved steady state af indacaterol efter inhalation af Ultibro Breezhaler var enten den samme eller en anelse lavere end systemisk eksponering efter inhalation af indacaterol monoterapiproduktet.

Efter inhalation af Ultibro Breezhaler er den absolutte biotilgængelighed af indacaterol blevet estimeret til at være fra 61 til 85 % af leveret dosis, og for glycopyrronium var den omkring 47 % af leveret dosis.

Steady state eksponering af glycopyrronium efter inhalation af Ultibro Breezhaler var den samme som systemisk eksponering efter inhalation af glycopyrronium monoterapiproduktet.

Indacaterol

Steady state koncentrationer for indacaterol blev opnået inden for 12 til 15 dage efter administration én gang dagligt. Indacaterols gennemsnitlige akkumulationsforhold (dvs. AUC målt over et 24 timers doseringsinterval på dag 14 eller dag 15 sammenlignet med dag 1) var i intervallet 2,9 til 3,8 for doser mellem 60 µg and 480 µg inhaleret en gang dagligt (leveret dosis).

Glycopyrronium

Hos patienter med KOL blev den farmakokinetiske steady state for glycopyrronium nået inden for en uge efter behandlingsstart. Gennemsnitlige maksimal og minimum plasmakoncentrationer af glycopyrronium for det anbefalede dosisregime én gang dagligt var henholdsvis 166 picogram/ml og 8 picogram/ml. Steady state-eksponering for glycopyrronium (AUC i løbet af dosisregimet på 24 timer) var ca. 1,4 til 1,7 gange større end efter første dosis.

Fordeling

Indacaterol

Efter intravenøs infusion var indacaterols fordelingsvolumen under den terminale eliminationsfase 2.557 liter, hvilket indikerer en omfattende distribution. Den humane *in vitro* serum- og plasmaproteinbinding var ca. 95 %.

Glycopyrronium

Efter intravenøs dosering var fordelingsvolumen af glycopyrronium ved steady state 83 liter, og fordelingsvolumen i den terminale fase var 376 liter. Det tilsyneladende fordelingsvolumen i den terminale fase efter inhalation var næsten 20 gange større, hvilket afspejler den meget langsommere eliminering efter inhalation. *In vitro*-binding til humant plasmaprotein af glycopyrronium var 38 % til 41 % ved koncentrationer på 1 til 10 nanogram/ml.

Biotransformation

Indacaterol

Efter oral administration af radioaktivt mærket indacaterol i et humant ADME-forsøg (absorption, distribution, metabolisme, ekskretion), var indacaterol som uændret form den primære komponent i serum og udgjorde ca. en tredjedel af det samlede lægemiddelrelaterede AUC over 24 timer. Et hydroxyleret derivat var den mest fremtrædende metabolit i serum. Phenol-O-glucuronid af indacaterol og hydroxyleret indacaterol var ligeledes fremtrædende metabolitter. En diastereomer af det hydroxylerede derivat, en N-glucuronid af indacaterol og C- og N-dealkylerede stoffer var andre identificerede metabolitter.

In-vitro er UGT1A1-isoformen en stor bidrager til den metaboliske clearance af indacaterol. Som vist i kliniske studier hos populationer med forskellige UGT1A1-genotyper, er systemisk eksponering af indacaterol dog ikke påvirket signifikant af UGT1A1-genotypen.

Oxidative metabolitter blev fundet i inkubationer med rekombinant CYP1A1, CYP2D6 og CYP3A4. Det konkluderes, at CYP3A4 er det fremherskende isoenzym, som er ansvarlig for hydroxylering af indacaterol. *In vitro*-undersøgelser indikerer endvidere, at indacaterol er et substrat med lav affinitet for effluxpumpen P-gp.

Glycopyrronium

In vitro-metabolismeforsøg har vist overensstemmende metaboliske signalveje for glycopyrroniumbromid mellem dyr og mennesker. Der sås hydroxylering, som medførte en række mono- og bis-hydroxylerede metabolitter, og direkte hydrolyse, som medførte dannelsen af et carboxylsyrederivat (M9). M9 dannes *in vivo* fra den slutte dosisfraktion af inhaleret glycopyrroniumbromid. Glucuronid og/eller sulfatkonjugater af glycopyrronium blev fundet i urin hos mennesker efter gentagen inhalation og udgør ca. 3 % af den leverede dosis.

Adskillige CYP-isoenzymer medvirker til den oxidative biotransformation af glycopyrronium. Det er usandsynligt, at en hæmning eller induktion af glycopyrroniums metabolisme resulterer i en relevant ændring i systemisk eksponering for det aktive stof.

In vitro-hæmningsforsøg påviste, at glycopyrroniumbromid ikke har relevant kapacitet til at hæmme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4/5, effluxtransportørerne MDR1, MRP2 eller MXR og optagelsestransportørerne OCT1 eller OCT2. *In vitro*-forsøg med enzyminduktion har ikke indikeret, at glycopyrroniumbromid medfører en klinisk relevant induktion af de testede cytochrom P450-isoenzymer eller af UGT1A1 og transportørerne MDR1 og MRP2.

Elimination

Indacaterol

I kliniske forsøg var den udskilte mængde uændret indacaterol i urinen generelt lavere end 2,5 % af leveret dosis. Renal clearance af indacaterol var gennemsnitlig mellem 0,46 og 1,2 liter/time. Når dette sammenlignes med en serumclearance af indacaterol på 23,3 liter/time, er det klart, at renal clearance spiller en mindre rolle (ca. 2 til 5 % af den systemiske clearance) i forbindelse med eliminering af systemisk tilgængeligt indacaterol.

I et humant ADME-forsøg blev indacaterol, givet oralt, udskilt i human fæces primært som uændret moderstof (54 % af dosis) og i et mindre omfang som hydroxylerede indacaterol-metabolitter (23 % af dosis).

Serumkoncentrationer af indacaterol faldt på en multifasisk måde med en gennemsnitlig terminal halveringstid på 45,5 til 126 timer. Den effektive halveringstid udregnet fra akkumuleringen af indacaterol efter gentagen dosering, var i intervallet fra 40 til 52 timer, hvilket er i overensstemmelse med den observerede tid til steady-state på ca. 12-15 dage.

Glycopyrronium

Efter intravenøs administration af [³H]-mærket glycopyrroniumbromid udgjorde middelværdien for urinudskillelse af radioaktivitet over 48 timer 85 % af dosis. Yderligere 5 % af dosis blev fundet i galden.

Renal udskillelse af moderstoffet står for ca. 60 til 70 % af den totale clearance af systemisk tilgængeligt glycopyrronium, mens ikke-renale clearanceprocesser står for ca. 30 til 40 %. Biliær clearance bidrager til ikke-renal clearance, men størstedelen af ikke-renal clearance menes at skyldes metabolisme.

Middeltallet for renal clearance af glycopyrronium efter inhalation lå i intervallet fra 17,4 til 24,4 liter/time. Aktiv tubular sekretion bidrager til renal udskillelse af glycopyrronium. Op til 23 % af leveret dosis blev fundet i urin i form af moderstoffet.

Plasmakoncentrationer af glycopyrronium faldt på multifasisk vis. Middeltallet for terminal eliminationshalveringstid var meget længere efter inhalation (33 til 57 timer) end efter intravenøs (6,2 timer) og oral (2,8 timer) administration. Elimineringsmønsteret tyder på vedvarende absorption i lungerne og/eller overførelse af glycopyrronium i den systemiske cirkulation ved og efter 24 timer efter inhalation.

Linearitet/non-linearitet

Indacaterol

Systemisk eksponering af indacaterol øgedes med stigende (leveret) dosis (120 µg til 480 µg) og var dosisproportional.

Glycopyrronium

Hos KOL-patienter øges både systemisk eksponering for og samlet urinudskillelse af glycopyrronium omtrentligt dosisproportionalt i (leveret) dosisområde 44 til 176 µg ved farmakokinetisk steady state.

Særlige populationer

Ultibro Breezhaler

En farmakokinetisk populationsanalyse af data fra KOL-patienter efter inhalation af Ultibro Breezhaler viste ingen signifikant virkning af alder, køn og (fedt-fri) legemsvægt på systemisk eksponering af indacaterol og glycopyrronium. Fedt-fri legemsvægt (som er en funktion af vægt og højde) blev identificeret som en kovariant. Der sås negativ korrelation mellem systemisk eksponering og fedt-fri legemsvægt (eller legemsvægt), der anbefales dog ikke dosisjustering på baggrund af omfanget af disse ændringer eller den forudsigelige præcision af fedt-fri legemsvægt.

Rygevaner og baseline FEV₁ havde ingen åbenlys virkning på systemisk eksponering af indacaterol og glycopyrronium efter inhalation af Ultibro Breezhaler.

Indacaterol

En farmakokinetisk populationsanalyse viste, at alder (voksne op til 88 år), køn, vægt (32-168 kg) eller race ikke har klinisk relevant indflydelse på farmakokinetikken af indacaterol. Den antydede ingen forskelle mellem etniske undergrupper i denne population.

Glycopyrronium

En farmakokinetisk populationsanalyse af data fra KOL-patienter klarlagde kropsvægt og alder som de faktorer, der bidrager til variation i systemisk eksponering. Glycopyrronium kan anvendes sikkert i alle alders- og vægtgrupper i den anbefalede dosis.

Køn, rygevaner og baseline FEV₁ havde ingen åbenlys virkning på systemisk eksponering.

Patienter med nedsat leverfunktion

Ultibro Breezhaler:

Ud fra de kliniske farmakokinetiske karakteristika af dets monoterapikomponenter kan Ultibro Breezhaler anvendes i de anbefalede doser til patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen data tilgængelige for personer med svært nedsat leverfunktion.

Indacaterol:

Patienter med mildt og moderat nedsat leverfunktion viste ingen relevante ændringer i C_{max} eller AUC for indacaterol, og proteinbindingen mellem forsøgspersoner med mildt og moderat nedsat leverfunktion og disses raske kontrolgruppe adskilte sig ligeledes ikke. Der blev ikke udført forsøg med personer med svært nedsat leverfunktion.

Glycopyrronium:

Der er ikke udført kliniske studier hos patienter med nedsat leverfunktion. Glycopyrronium cleses hovedsageligt fra systemisk cirkulation ved renal udskillelse. Nedsættelse af glycopyrroniums metabolisme i leveren menes ikke at medføre en klinisk relevant forøgelse af systemisk eksponering.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Ultibro Breezhaler:

Ud fra de kliniske farmakokinetiske karakteristika af dets monoterapikomponenter kan Ultibro Breezhaler anvendes i de anbefalede doser til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller slutstadiet af nyresygdom, som kræver dialyse, må Ultibro Breezhaler kun anvendes, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko.

Indacaterol:

Da urinvejene spiller en meget lille rolle af den samlede udskillelse, er der ikke udført undersøgelser med forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion.

Glycopyrronium:

Nedsat nyrefunktion har en indvirkning på systemisk eksponering for glycopyrroniumbromid. En moderat gennemsnitlig forøgelse af total systemisk eksponering (AUC_{last}) på op til 1,4 gange blev set hos forsøgspersoner med mildt og moderat nedsat nyrefunktion og op til 2,2 gange hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion og slutstadiet af nyresygdom. Hos KOL-patienter med mildt og moderat nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed, eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²) kan glycopyrroniumbromid anvendes ved den anbefalede dosis.

Etnicitet

Ultibro Breezhaler:

Der var ingen betydende forskel i total systemisk eksponering (AUC) for nogen af komponenterne mellem japanere og kaukasiere. Der er ikke tilstrækkelige data tilgængelige for andre etniciteter eller racer.

Indacaterol:

Der er ikke identificeret forskelle mellem etniske subgrupper. Der er kun ringe erfaring med den sorte population.

Glycopyrronium:

Der var ingen større forskelle i total systemisk eksponering (AUC) mellem japanere og kaukasiere. Der er ikke tilstrækkelige farmakokinetiske data for andre etniske grupper eller racer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ultibro Breezhaler

Prækliniske studier omfatter *in vitro* og *in vivo* farmakologiske sikkerhedsvurderinger, toksicitetsstudier med inhalation af gentagne doser hos rotter og hunde og et embryoføtalt udviklingsinhalationsstudie hos rotter.

Der var tydeligt øget hjertefrekvens hos hunde ved alle doser Ultibro Breezhaler og hver monoterapikomponent. Ultibro Breezhaler havde en både kraftigere og længere varende virkning på hjertefrekvensen sammenlignet med ændringerne observeret for hver af komponenterne alene, hvilket er i overensstemmelse med en additiv virkning. Der var også tydelig afkortning af ekg-intervaller og nedsat systolisk og diastolisk blodtryk. Indacaterol administreret til hunde alene eller i Ultibro Breezhaler var forbundet med sammenlignelig forekomst og sværhedsgrad af myokardielæsioner. Systemisk eksponering (AUC) ved no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for myokardielæsioner var for hver komponent henholdsvis 64 og 59 gange højere end hos mennesker.

Der blev ikke set virkning på embryo eller foster ved noget dosisniveau i et embryoføtalt udviklingsstudie hos rotter. Systemisk eksponering (AUC) ved no-effect-adverse-effect level (NOAEL) var for indacaterol og glycopyrronium henholdsvis 79 og 126 gange højere end hos mennesker.

Indacaterol

Virkninger på det kardiovaskulære system, som skyldes indacaterols beta₂-agonistiske egenskaber, omfattede takykardi, arytmier og myokardielæsioner hos hunde. Mild irritation af næsehulen og svælget blev observeret hos gnavere. Alle disse resultater blev observeret ved eksponeringer, der i væsentlig grad overstiger de, der forventes hos mennesker.

Selvom indacaterol ikke påvirkede den generelle reproduktionsevne i fertilitetsforsøg på rotter, blev der observeret et nedsat antal af gravide F₁ afkom i peri- og postnatal udviklingsforsøg med rotter ved eksponeringer 14 gange højere end hos mennesker behandlet med indacaterol. Indacaterol og dets metabolitter går hurtigt over i mælken hos ammende rotter. Indacaterol var ikke embryotoksisk eller teratogent hos rotter eller kaniner.

Genotoksicitetsforsøg viste ikke mutagent eller klastogent potentiale. Karcinogenitet blev vurderet i et toårigt forsøg med rotter og i et seks måneders forsøg med transgene mus. Forøget forekomst af benign ovarie leiomyom og fokal hyperplasi af den glatte ovariemuskulatur hos rotter var i overensstemmelse med lignende resultater for andre beta₂-adrenerge agonister. Der var ingen tegn på karcinogenitet hos mus. Systemisk eksponering (AUC) hos rotter og mus i disse forsøg ved dosisniveauer, hvor ingen skadelig virkning kunne observeres, var henholdsvis mindst 7 og 49 gange større end hos mennesker, som behandles med indacaterol en gang dagligt med den maksimalt anbefalede terapeutiske dosis.

Glycopyrronium

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Virkninger, som kan tilskrives glycopyrroniumbromids egenskaber som muskarinreceptorantagonist, omfattede mildt til moderat forøgelse i hjertefrekvensen hos hunde, uklarhed i linse hos rotter og reversible ændringer forbundet med reduceret glandulær sekretion hos rotter og hunde. Der er set mild irritation eller adaptive ændringer i luftvejene hos rotter. Alle disse resultater blev observeret ved eksponeringer, der i væsentlig grad overstiger de, der forventes hos mennesker.

Glycopyrronium var ikke teratogent hos rotter eller kaniner efter inhalationsadministration. Fertilitet, præ- og postnatal udvikling var upåvirket hos rotter. Glycopyrroniumbromid og dets metabolitter krydsede ikke i signifikant grad placentabarrieren hos drægtige mus, kaniner og hunde. Glycopyrroniumbromid (herunder dets metabolitter) blev udskilt i mælken hos diegivende rotter og nåede op til 10 gange større koncentrationer i mælken end i blodet hos moderen.

Genotoksicitetsforsøg viste ikke mutagent eller klastogent potentiale for glycopyrroniumbromid. Karcinogenicitetsforsøg hos transgene mus ved oral administration og hos rotter ved inhalationsadministration viste ikke tegn på karcinogenicitet ved systemisk eksponering (AUC) på ca. 53 gange større hos mus og 75 gange større hos rotter end den anbefalede maksimale én gang daglig dosis for mennesker

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapselindhold
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder

Hver inhalator skal smides ud efter 30 dages brug.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Kapslerne skal altid opbevares i den originale blister for at beskytte mod fugt og må først tages ud umiddelbart inden anvendelse.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ultibro Breezhaler er en inhalator til enkeltdosering. Selve inhalatoren og hættten er fremstillet af acrylonitrilbutadienstyren. Trykknapperne er fremstillet af methylnmethacrylat-acrylonitrilbutadienstyren. Nåle og fjedre er fremstillet af rustfrit stål.

PA/Alu/PVC – Alu perforeret enkeltdosisblister.

Enkelt pakning, som indeholder 6x1, 12x1 eller 30x1 kapsler og én inhalator.

Multipakning bestående af 90 (3 pakninger af 30x1) kapsler og 3 inhalatorer.

Multipakning bestående af 96 (4 pakninger af 24x1) kapsler og 4 inhalatorer.

Multipakning bestående af 150 (25 pakninger af 6x1) kapsler og 25 inhalatorer.

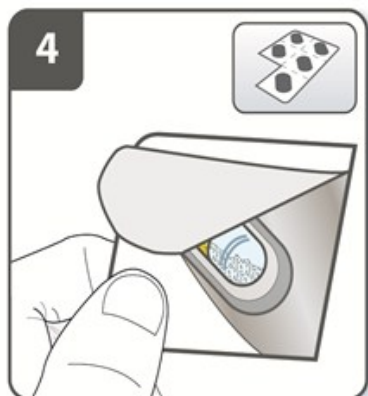
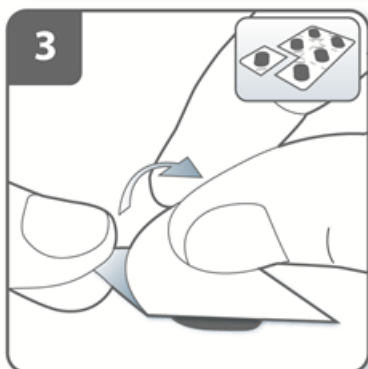
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Inhalatoren, der medfølger ved hver ny ordination, skal anvendes. Hver inhalator skal smides ud efter 30 dages brug.

Anvisninger i håndtering og brug

Sådan bruger du din inhalator



Fjern hættens

Åbn inhalatoren:

Hold underdelen fast, og vip mundstykket. Dette åbner inhalatoren.

Forberedelse af en kapsel:

Adskil en af kapslerne fra blisterkortet ved at rive langs den perforerede linje.

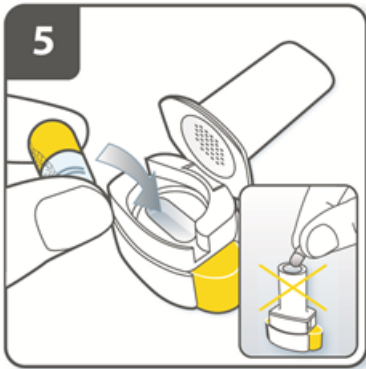
Tag den enkelte blister med én kapsel, og fjern den beskyttende bagbeklædning, så kapslen er synlig.

Tryk ikke kapslen gennem folien.

Fjernelse af en kapsel:

Kapslerne skal altid opbevares i blisteren og må kun tages ud umiddelbart før brug.

Fjern en kapsel fra blisteren med tørre hænder. Kapslen må ikke synkes.



Ilæggelse af en kapsel:

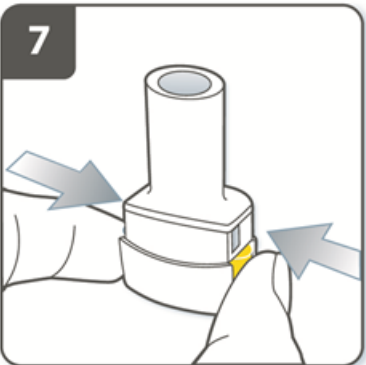
Læg kapslen i kapselkammeret.

Læg aldrig en kapsel direkte i mundstykket.



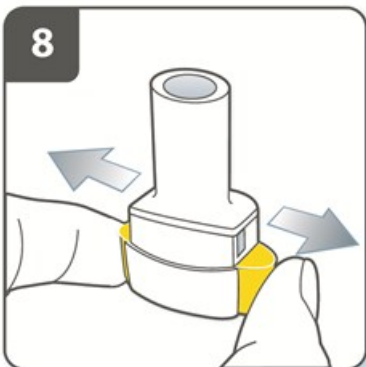
Luk inhalatoren:

Luk inhalatoren, indtil der lyder et ”klik”.

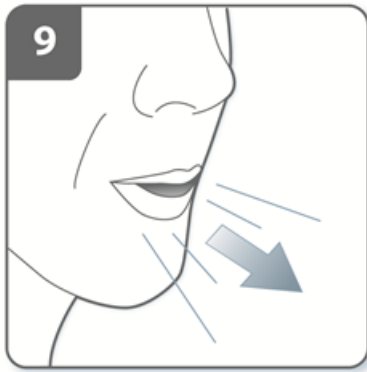


Perforering af kapslen:

- Hold inhalatoren lodret med mundstykket opad.
- Perforer kapslen ved samtidigt at trykke begge sideknapper helt ind. **Gør det kun en enkelt gang.**
- Du vil høre et ”klik”, når kapslen perforeres.



Slip sideknapperne helt.

**Udånding:**

Inden mundstykket tages i munden, skal du tage en dyb udånding.

Du må ikke puste i mundstykket.

**Inhalér medicinen:**

Sådan indåndes medicinen dybt ned i luftvejene:

- Hold inhalatoren som vist på billedet. Sideknapperne skal vende mod højre og venstre. Tryk ikke på sideknapperne.
- Tag mundstykket i munden, og luk læberne tæt omkring det.
- Tag en hurtig, men rolig og så dyb indånding som muligt. **Tryk ikke på sideknapperne.**

**Bemærk:**

Når du tager en indånding gennem inhalatoren, roterer kapslen rundt i kammeret, og du bør høre en snurrende lyd. I takt med at medicinen når lungerne, vil du opleve en sødlig smag.

Hvis du ikke hører en snurrende lyd:

Kapslen kan muligvis sidde fast i kapselkammeret. Hvis dette sker:

- Åbn inhalatoren, og frigør forsigtigt kapslen ved at banke let på inhalatorens underdel. **Tryk ikke på sideknapperne.**
- Inhaler medicinen igen ved at gentage trin 9 og 10.

**Hold vejret:****Efter inhalation af medicinen:**

- **Hold vejret** i mindst 5-10 sekunder eller så længe, det er behageligt for dig, mens du tager inhalatoren ud af munden.
- Ånd herefter ud.
- Åbn inhalatoren for at kontrollere, om der er overskydende pulver i kapslen.

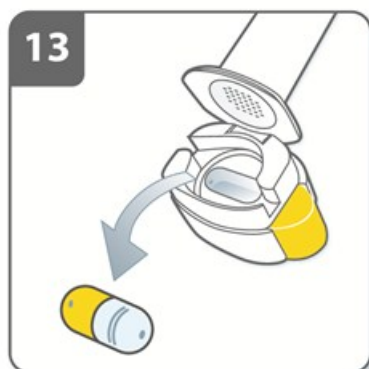
Hvis der er overskydende pulver i kapslen:

- Luk inhalatoren.
- Gentag trin 9 til 12.

De fleste kan tømme kapslen ved en eller to inhalationer.

Yderligere oplysninger

Nogle patienter kan en gang imellem hoste kortvarigt lige efter inhalation af medicinen. Hvis det sker, er der ingen grund til bekymring. Så længe kapslen er tom, har du fået en tilstrækkelig mængde af din medicin.

**Når du har taget din daglige dosis af Ultibro Breezhaler:**

- Åbn mundstykket igen, og fjern den tomme kapsel ved at hælde den ud af kapselkammeret. Smid kapslen ud sammen med almindeligt husholdningsaffald.
- Luk inhalatoren, og sæt hættten på igen.

Kapsler, der ikke er perforeret, må ikke opbevares i inhalatoren.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/862/001-006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Ultibro Breezhaler findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for 6 måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur;
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

• Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Multinationalt database-kohorte-studie til vurdering af RMP-specificerede sikkerhedsresultater for indacaterol/glycopyrroniumbromid i Europa.	- Indsendelse af protokol: 3 måneder efter EU kommissionsbeslutning - Endelig rapport: Q4 2018

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ultibro Breezhaler 85 mikrogram/43 mikrogram inhalationspulver i kapsler
Indacaterol/glycopyrronium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 110 mikrogram indacaterol og 50 mikrogram glycopyrronium. Mængden af indacaterol og glycopyrronium, som inhaleres, er henholdsvis 85 mikrogram (svarende til 110 mikrogram indacaterolmaleat) og 43 mikrogram (svarende til 54 mikrogram glycopyrroniumbromid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: lactose og magnesiumstearat.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE).

Inhalationspulver i kapsel

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må kun bruges sammen med den vedlagte inhalator.
Kapslerne må ikke synkes.
Åbnes her.
Læs indlægssedlen inden brug.
Til inhalation

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

Hver inhalator skal smides ud efter 30 dages brug.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar kapslerne i den originale blister for at beskytte mod fugt og må først tages ud lige før brug.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/862/001	6 kapsler + 1 inhalator
EU/1/13/862/002	12 kapsler + 1 inhalator
EU/1/13/862/003	30 kapsler + 1 inhalator

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ultibro Breezhaler

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ultibro Breezhaler 85 mikrogram/43 mikrogram inhalationspulver i kapsler
Indacaterol/glycopyrronium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 110 mikrogram indacaterol og 50 mikrogram glycopyrronium. Mængden af indacaterol og glycopyrronium som inhaleres er henholdsvis 85 mikrogram (svarende til 110 mikrogram indacaterolmaleat) og 43 mikrogram (svarende til 54 mikrogram glycopyrroniumbromid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: lactose og magnesiumstearat.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver i kapsel

Multipakning: 90 (3 pakninger af 30 x 1) hårde kapsler + 3 inhalatorer.
Multipakning: 96 (4 pakninger af 24 x 1) hårde kapsler + 4 inhalatorer.
Multipakning: 150 (25 pakninger af 6 x 1) hårde kapsler + 25 inhalatorer.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må kun bruges sammen med den vedlagte inhalator.
Kapslerne må ikke synkes.
Læs indlægssedlen inden brug.
Til inhalation

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

Hver inhalator skal smides ud efter 30 dages brug.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar kapslerne i den originale blister for at beskytte mod fugt og må først tages ud lige før brug.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/862/004	Multipakning bestående af 3 pakninger (30 kapsler + 1 inhalator)
EU/1/13/862/005	Multipakning bestående af 4 pakninger (24 kapsler + 1 inhalator)
EU/1/13/862/006	Multipakning bestående af 25 pakninger (6 kapsler + 1 inhalator)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ultibro Breezhaler

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**DELPÅKNING AF MULTIPÅKNING (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ultibro Breezhaler 85 mikrogram/43 mikrogram inhalationspulver i kapsler
Indacaterol/glycopyrronium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 110 mikrogram indacaterol og 50 mikrogram glycopyrronium. Mængden af indacaterol og glycopyrronium som inhaleres er henholdsvis 85 mikrogram (svarende til 110 mikrogram indacaterolmaleat) og 43 mikrogram (svarende til 54 mikrogram glycopyrroniumbromid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: lactose og magnesiumstearat.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver i kapsel

90 kapsler + 3 inhalatorer. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.
96 kapsler + 4 inhalatorer. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.
150 kapsler + 25 inhalatorer. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må kun bruges sammen med den vedlagte inhalator.
Kapslerne må ikke synkes.
Åbnes her.
Læs indlægssedlen inden brug.
Til inhalation

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

Hver inhalator skal smides ud efter 30 dages brug.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar kapslerne i den originale blister for at beskytte mod fugt og må først tages ud lige før brug.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/862/004	Multipakning bestående af 3 pakninger (30 kapsler + 1 inhalator)
EU/1/13/862/005	Multipakning bestående af 4 pakninger (24 kapsler + 1 inhalator)
EU/1/13/862/006	Multipakning bestående af 25 pakninger (6 kapsler + 1 inhalator)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ultibro Breezhaler

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**INDERSIDE AF LÅGET PÅ YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING OG PÅ
DELPAKNING AF MULTIPAKNING**

1. ANDET

Tryk ikke kapslen gennem folien.

(1) Riv langs perforeringerne, (2) fjern derefter folien, og (3) fjern kapslen.

Kapslerne må ikke synkes.

Læs indlægssedlen inden brug.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ultibro Breezhaler 85 mikrog/43 mikrog inhalationspulver
Indacaterol/glycopyrronium

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

8. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Kun til inhalation

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Ultibro Breezhaler 85 mikrogram/43 mikrogram inhalationspulver i kapsler Indacaterol/glycopyrronium

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apoteketspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ultibro Breezhaler
3. Sådan skal du tage Ultibro Breezhaler
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Dette lægemiddel indeholder to aktive stoffer, der kaldes indacaterol og glycopyrronium. De tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes bronkodilatorer.

Anvendelse

Dette lægemiddel anvendes til at lette vejrtrækning hos voksne patienter, som lider af åndedrætsbesvær pga. en lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

Ved KOL trækker musklerne sig sammen omkring luftvejene. Dette gør det svært at trække vejret. Dette lægemiddel hindrer, at musklerne i lungerne trækker sig sammen, og gør det derved nemmere at trække vejret ind og ud af lungerne.

Hvis du tager dette lægemiddel én gang daglig, vil det hjælpe med at mindske påvirkningen af KOL i din dagligdag.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ultibro Breezhaler

Tag ikke Ultibro Breezhaler

- hvis du er allergisk over for indacaterol eller glycopyrronium eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apoteket eller sundhedspersonalet, før du tager Ultibro Breezhaler hvis noget af følgende passer på dig:

- hvis du har astma – denne medicin må ikke bruges til behandling af astma.
- hvis du har hjerteproblemer.
- hvis du har epilepsi.
- hvis du har problemer med skjoldbruskkirtlen (tyrotoksikose).
- hvis du har sukkersyge.
- hvis du tager medicin mod din lungesygdom, som indeholder lignende aktive stoffer (samme klasse) som dem i Ultibro Breezhaler (se under ”Brug af anden medicin sammen med Ultibro Breezhaler”).
- hvis du har nyreproblemer.
- hvis du har alvorlige leverproblemer.
- hvis du har en øjenlidelse, som kaldes snærvinklet glaukom.
- hvis du har vandladningsbesvær.

Hvis noget af ovenstående passer på dig (eller du er usikker) **så tal med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejerske, før du tager denne medicin.**

Under behandling med Ultibro Breezhaler

- **Stop med at tage medicinen og fortæl det øjeblikkeligt til din læge**, hvis du oplever en af følgende tilstande:
 - øjensmerter eller -ubehag, midlertidig sløring af synet, visuelle ringe eller farvet syn i forbindelse med røde øjne. Dette kan være tegn på et akut anfald af snærvinklet glaukom.
 - besvær med at trække vejret eller synke, hævelse af tunge, læber eller ansigt, nældefeber, hududslæt – disse kan være tegn på en allergisk reaktion.
 - trykken for brystet, hoste, hvæsen eller åndenød umiddelbart efter, du har taget dette lægemiddel – dette kan være tegn på en tilstand kaldet paradoks bronkospasme.
- **Fortæl det øjeblikkeligt til lægen**, hvis dine KOL-symptomer som fx stakåndethed, hvæsen eller hoste ikke forbedres eller bliver værre.

Ultibro Breezhaler anvendes som en vedvarende behandling af din KOL. Brug ikke dette lægemiddel til behandling af pludselige anfald af åndenød eller hvæsen.

Børn og unge

Denne medicin må ikke gives til børn eller unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Ultibro Breezhaler

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Fortæl det især til lægen, hvis du tager:

- medicin som kan være tilsvarende Ultibro Breezhaler (indeholder lignende aktive stoffer).
- medicin, som kaldes betablokkere, som kan bruges mod for højt blodtryk eller andre hjerteproblemer (fx propranolol), eller mod øjensygdommen kaldet grøn stær (glaukom) (fx timolol).
- medicin, som nedsætter mængden af kalium i blodet. Dette gælder:
 - steroider (fx prednisolon),
 - diuretika (vanddrivende tabletter), som bruges mod for højt blodtryk, såsom hydrochlorthiazid,
 - medicin mod åndedrætsbesvær, som fx theofyllin.
- medicin som bruges til behandling af depression (såsom tricykliske antidepressiva, monoaminoxidase-hæmmere).

Graviditet og amning

Der er ingen data om brug af dette lægemiddel til gravide kvinder, og det vides ikke, hvorvidt det aktive stof i denne medicin udskilles i human mælk.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du tager dette lægemiddel. Du må ikke tage Ultibro Breezhaler, medmindre du har aftalt det med din læge.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel menes ikke at påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Dette lægemiddel kan dog forårsage svimmelhed (se punkt 4 ”Bivirkninger”). Hvis du føler dig svimmel under behandlingen med dette lægemiddel, må du ikke køre bil eller betjene maskiner.

Ultibro Breezhaler indeholder lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose (23,5 mg pr. kapsel). Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

3. Sådan skal du tage Ultibro Breezhaler

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Så meget Ultibro Breezhaler skal du tage

Den sædvanlige dosis er inhalation af én kapsel dagligt.

Du skal kun inhalere én gang dagligt, da virkningen af dette lægemiddel varer i 24 timer.

Tag ikke mere end den dosis lægen anbefaler dig at bruge.

Ældre (75 år og derover)

Du kan tage denne medicin ved samme dosis som for andre voksne, hvis du er 75 år eller ældre.

Tidspunkt for inhalering af Ultibro Breezhaler

Tag dette lægemiddel på samme tidspunkt hver dag. Det hjælper dig også med at huske at tage medicinen.

Du kan inhalere Ultibro Breezhaler på hvilket som helst tidspunkt før og efter indtagelse af mad og drikke.

Sådan skal du inhalere Ultibro Breezhaler

- Denne pakning indeholder en inhalator og kapsler (i blister), som indeholder medicinen i form af et inhalationspulver. Brug kun kapslerne sammen med den vedlagte inhalator (Ultibro Breezhaler-inhalator). Kapslerne skal forblive i blisteren, indtil de skal bruges.
- Træk bagbeklædningen af blisteren for at åbne den - tryk ikke kapslen gennem folien.
- Når du starter på en ny pakning, skal du bruge den nye Ultibro Breezhaler-inhalator, som er vedlagt pakningen.
- Smid hver inhalator ud efter 30 dages brug.
- Kapslerne må ikke synkes.
- Læs brugsanvisningen sidst i denne indlægsseddel for at få yderligere oplysninger om, hvordan du bruger inhalatoren.

Hvis du har brugt for meget Ultibro Breezhaler

Hvis du har inhaleret for meget af dette lægemiddel, eller hvis andre personer ved et uheld bruger dine kapsler, skal du øjeblikkeligt fortælle det til din læge eller henvende dig til den nærmeste skadestue. Vis dem pakken med Ultibro Breezhaler. Behandling kan være nødvendig.

Hvis du har glemt at tage Ultibro Breezhaler

Hvis du har glemt at inhalere en dosis til sædvanlig tid, så inhalér én så hurtigt som muligt samme dag. Inhalér derefter næste dosis til sædvanlig tid næste dag. Inhalér ikke mere end én dosis på samme dag.

Hvor længe skal du fortsætte med Ultibro Breezhaler-behandling

- Fortsæt med at bruge Ultibro Breezhaler så længe din læge siger du skal gøre det.
- KOL er en kronisk sygdom, og du skal tage Ultibro Breezhaler **hver dag** og ikke blot, når du har åndedrætsbesvær eller andre symptomer på KOL.

Hvis du har spørgsmål om, hvor lang tid du skal fortsætte din behandling med dette lægemiddel, skal du tale med din læge eller apoteket.

Spørg lægen, på apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige:

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- dundrende brystsmerte med øget svedproduktion – dette kan være et alvorligt hjerteproblem (iskæmisk hjertesygdom).
- vejrtrækningsbesvær eller synkebesvær, opsvulmet tunge, læbe eller ansigt, nældefeber, hududslæt – dette kan være tegn på en allergisk reaktion.
- vejrtrækningsbesvær med hvæsen eller hoste.
- træthedsfølelse eller voldsom tørst, øget appetit uden vægtøgning og hyppigere vandladning end vanligt – dette kan være tegn på øget blodsukkerniveau (hyperglykæmi).
- øjensmerte eller utilpashed, midlertidig sløring af synet, visuelle ringe i synet eller farvede billeder samtidig med røde øjne – dette kan være tegn på grøn stær.
- uregelmæssig hjerterytme.

Hvis du oplever en af disse bivirkninger, **skal du kontakte din læge med det samme.**

Andre bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- tilstoppet næse, nysen, hoste, hovedpine med eller uden feber – disse kan være tegn på øvre luftvejsinfektion.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- kombination af ondt i halsen og løbende næse – dette kan være tegn på forkølelse (nasofaryngitis).
- smertefuld og hyppig vandladning – dette kan være tegn på en urinvejsinfektion, som kaldes cystitis.
- følelsen af trykken eller smerte i kinder og pande – dette kan være tegn på bihulebetændelse kaldet sinusitis.
- løbende eller tilstoppet næse.
- svimmelhed.
- hovedpine.
- hoste.
- ondt i halsen.
- maveonde, fordøjelsesproblemer.
- huller i tænderne.
- smerte, der mærkes i muskler, ledbånd, sener, led og knogler.
- feber.
- brystsmerte.
- diarré eller mavepine.

Ikke almindelige

- søvnproblemer.
- prikken eller følelseløshed.
- hurtig hjerterytme.
- hjertebanken – tegn på unormale hjerteslag.
- næseblod.
- tør mund.
- kløe eller udslæt.
- muskelkrampe.
- muskelsmerte, ømhed eller trykken.
- smerte i arme eller ben.
- vanskelig og smertefuld vandladning – dette kan være tegn på blæreobstruktion eller urinretention.
- hævede hænder, ankler og fødder.
- træthed.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisteren efter "Udløbsdato"/"EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar kapslerne i den originale blister for at beskytte mod fugt og må først tages ud lige før brug.

Hver inhalator skal smides ud efter 30 dages brug.

Brug ikke lægemidlet, hvis pakningen er beskadiget eller viser tegn på at have været åbnet.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ultibro Breezhaler indeholder

- De aktive stoffer er indacaterol (som maleat) og glycopyrroniumbromid. Leveret dosis (den dosis, som afgives fra mundstykket af inhalatoren) svarer til 85 mikrogram indacaterol (svarende til 110 mikrogram indacaterolmaleat) og 43 mikrogram glycopyrronium (svarende til 54 mikrogram glycopyrroniumbromid).
- Øvrige indholdsstoffer i inhalationspulveret: lactosemonohydrat og magnesiumstearat.

Udseende af Ultibro Breezhaler og pakningsstørrelser

Denne pakning indeholder en inhalator, samt kapsler i blister.

Kapslerne har en gennemsigtig gul hætte og en gennemsigtig naturfarvet underdel. De indeholder et hvidt til næsten hvidt pulver. De har produktkoden "IGP110.50" trykt med blå under to blå bjælker på hættens og virksomhedens logo (ℓ) trykt i sort på underdelen.

Følgende pakningsstørrelser er tilgængelige:

Enkeltpakninger med 6x1, 12x1 og 30x1 kapsler og 1 inhalator.

Multipakning bestående af 90 (3 pakninger af 30x1) hårde kapsler og 3 inhalatorer.

Multipakning bestående af 96 (4 pakninger af 24x1) hårde kapsler og 4 inhalatorer.

Multipakning bestående af 150 (25 pakninger af 6x1) hårde kapsler og 25 inhalatorer.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

Fremstiller

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
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

Novartis Pharma Services Inc.
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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Brugsanvisning til Ultibro Breezhaler-inhalator

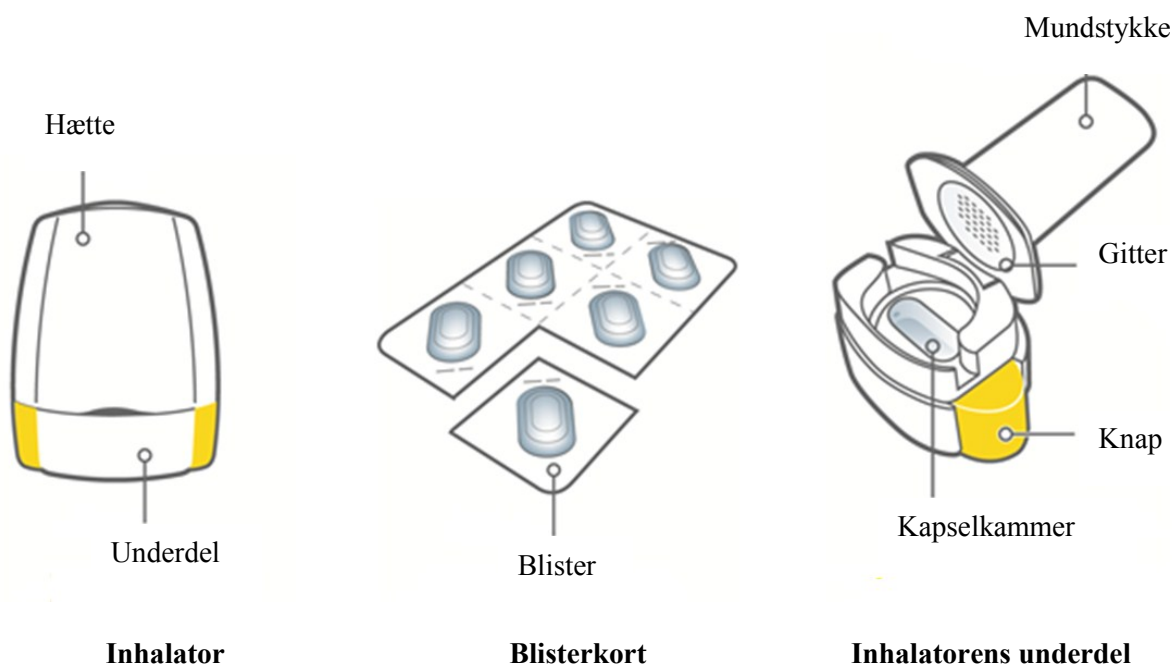
Læs følgende brugsanvisning omhyggeligt for at lære, hvordan du tager dette lægemiddel.

- Brug kun den Ultibro Breezhaler-inhalator, som er vedlagt denne pakning. Brug ikke Ultibro Breezhaler-kapsler sammen med andre inhalatorer, og brug ikke Ultibro Breezhaler-inhalatoren til at tage anden medicin i kapsler.
- Tryk ikke kapslerne gennem folien, når du tager dem ud af blisteren.
- Når du starter på en ny pakning, skal du bruge den nye Ultibro Breezhaler-inhalator, som medfølger pakningen.
- Hver inhalator skal smides ud efter 30 dages brug. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester og brugte inhalatorer.
- Kapslerne må ikke synkes. Pulveret i kapslerne skal inhaleres.

Din Ultibro Breezhaler-pakning:

Hver Ultibro Breezhaler-pakning indeholder:

- én Ultibro Breezhaler-inhalator
- én eller flere blistere med Ultibro Breezhaler-kapsler, som skal bruges i inhalatoren.



Sådan bruger du din inhalator

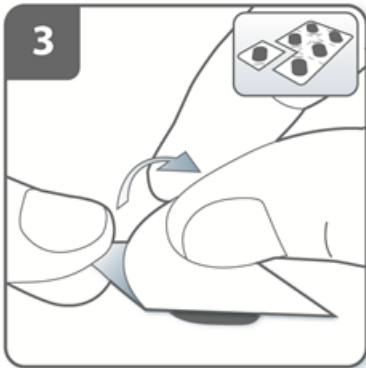


Fjern hættten



Åbn inhalatoren:

Hold underdelen fast, og vip mundstykket. Dette åbner inhalatoren.

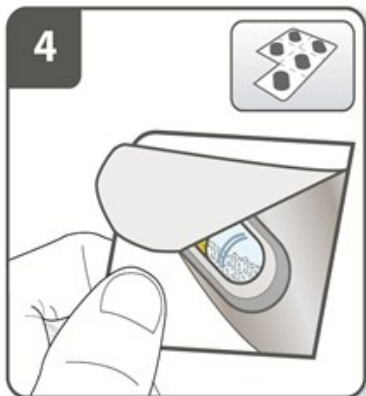


Forberedelse af en kapsel:

Adskil en af kapslerne fra blisterkortet ved at rive langs den perforerede linje.

Tag den enkelte blister med én kapsel, og fjern den beskyttende bagbeklædning, så kapslen er synlig.

Tryk ikke kapslen gennem folien.

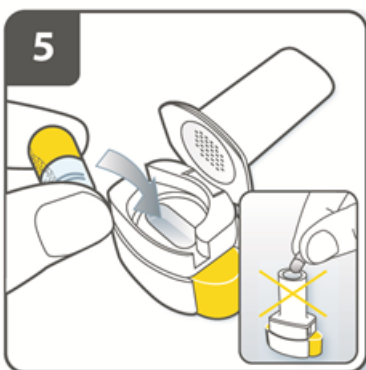


Fjernelse af en kapsel:

Kapslerne skal altid opbevares i blisteren og må kun tages ud umiddelbart før brug.

Fjern en kapsel fra blisteren med tørre hænder.

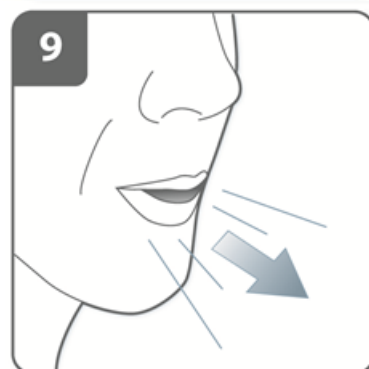
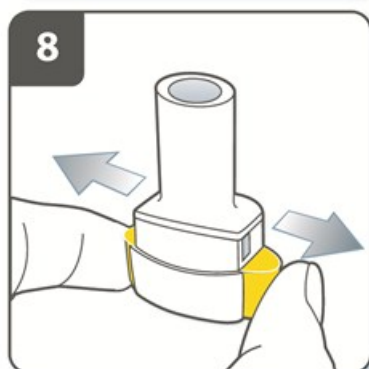
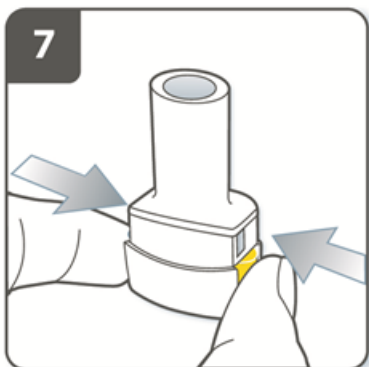
Kapslen må ikke synkes.



Ilæggelse af en kapsel:

Læg kapslen i kapselkammeret.

Læg aldrig en kapsel direkte i mundstykket.



Luk inhalatoren:

Luk inhalatoren, indtil der lyder et ”klik”.

Perforering af kapslen:

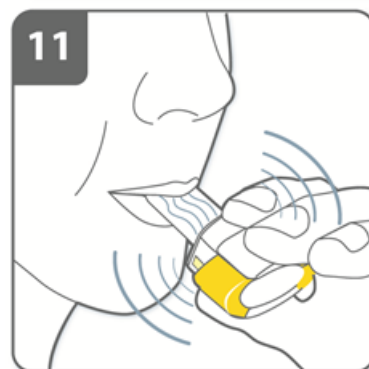
- Hold inhalatoren lodret med mundstykket opad.
- Perforer kapslen ved samtidigt at trykke begge sideknapper helt ind. **Gør det kun en enkelt gang.**
- Du vil høre et ”klik”, når kapslen perforeres.

Slip sideknapperne helt.

Udånding:

Inden mundstykket tages i munden, skal du tage en dyb udånding.

Du må ikke puste i mundstykket.



Inhalér medicinen:

Sådan indåndes medicinen dybt ned i luftvejene:

- Hold inhalatoren som vist på billedet. Sideknapperne skal vende mod højre og venstre. Tryk ikke på sideknapperne.
- Tag mundstykket i munden, og luk læberne tæt omkring det.
- Tag en hurtig, men rolig og så dyb indånding som muligt. **Tryk ikke på sideknapperne.**

Bemærk:

Når du tager en indånding gennem inhalatoren, roterer kapslen rundt i kammeret, og du bør høre en snurrende lyd. I takt med at medicinen når lungerne, vil du opleve en sødlig smag.

Hvis du ikke hører en snurrende lyd:

Kapslen kan muligvis sidde fast i kapselkammeret. Hvis dette sker:

- Åbn inhalatoren, og frigør forsigtigt kapslen ved at banke let på inhalatorens underdel. **Tryk ikke på sideknapperne.**
- Inhaler medicinen igen ved at gentage trin 9 og 10.

Hold vejret:

Efter inhalation af medicinen:

- **Hold vejret** i mindst 5-10 sekunder eller så længe, det er behageligt for dig, mens du tager inhalatoren ud af munden.
- Ånd herefter ud.
- Åbn inhalatoren for at kontrollere, om der er overskydende pulver i kapslen.

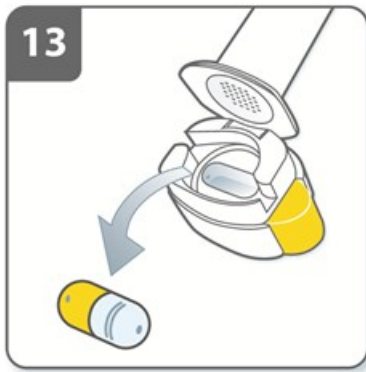
Hvis der er overskydende pulver i kapslen:

- Luk inhalatoren.
- Gentag trin 9 til 12.

De fleste kan tømme kapslen ved en eller to inhalationer.

Yderligere oplysninger

Nogle patienter kan en gang imellem hoste kortvarigt lige efter inhalation af medicinen. Hvis det sker, er der ingen grund til bekymring. Så længe kapslen er tom, har du fået en tilstrækkelig mængde af din medicin.



Når du har taget din daglige dosis af Ultibro Breezhaler:

- Åbn mundstykket igen, og fjern den tomme kapsel ved at hælde den ud af kapselkammeret. Smid kapslen ud sammen med almindeligt husholdningsaffald.
- Luk inhalatoren, og sæt hættten på igen.

Kapsler, der ikke er perforeret, må ikke opbevares i inhalatoren.

Yderligere oplysninger

Undertiden kan meget små stykker af kapslen passere gennem gitteret og ind i din mund. Hvis dette sker, kan du muligvis mærke disse stykker på tungen. Det er ikke farligt at sluge eller inhalere disse stykker. Risikoen for, at kapslen splintres, forøges, hvis kapslen perforeres mere end en enkelt gang (trin 7).

Rengøring af din inhalator

Vask ikke din inhalator med vand. Hvis du vil rengøre din inhalator, skal du tørre mundstykket indvendigt og udvendigt med en ren, tør og fnugfri klud for at fjerne eventuelle pulverrester. Inhalatoren skal holdes tør.