

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Zimbus Breezhaler 114 míkrógrömm/46 míkrógrömm/136 míkrógrömm innöndunarduft, hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 150 míkróg af indacateroli (sem asetat), 63 míkróg af glycopyrroniumbrómíði sem jafngildir 50 míkróg af glycopyrronium og 160 míkróg af mometasonfuroati.

Hver skammtur sem er gefinn (skammturinn sem berst úr munnstykki innöndunartækisins) inniheldur 114 míkróg af indacateroli (sem asetat), 58 míkróg af glycopyrroniumbrómíði sem jafngildir 46 míkróg af glycopyrronium og 136 míkróg af mometasonfuroati.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 25 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innöndunarduft, hart hylki (innöndunarduft).

Hylki með grænu gegnsæju loki og ólituðum gegnsæjum hylkisbol sem inniheldur hvítt duft, kóði lyfsins „IGM150-50-160“ er í svörtu fyrir ofan tvær svartar rendur á hylkisbol og merki lyfsins er í svörtu á hylkisloki umkringgt svartri rönd.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zimbus Breezhaler er ætlað sem viðhaldsmeðferð við astma hjá fullorðnum sjúklingum þegar fullnægjandi stjórn hefur ekki náðst með viðhaldsmeðferð með langverkandi beta₂-örva ásamt innöndunarstera í háum skammti þar sem versnun hefur orðið á astma einu sinni eða oftár árið á undan.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er innöndun úr einu hylki einu sinni á dag.

Ráðlagður hámarksskammtur er 114 míkróg/46 míkróg/136 míkróg einu sinni á dag.

Nota skal lyfið á sama tíma dagsins dag hvern. Ekki skiptir máli á hvaða tíma dagsins það er notað. Ef skammtur gleymist á að nota hann eins fljótt og hægt er. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að nota ekki meira en einn skammt á sólarhring.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum (65 ára og eldri) (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi. Gæta á varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast skilunar (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi, því á aðeins að nota lyfið hjá þessum sjúklingum ef ávinningur sem búið er við vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Zimbus Breezhaler hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Einungis til innöndunar. Ekki má gleypa hylkin.

Hylkin má aðeins nota með innöndunartækinu sem fylgir hverri nýrri lyfjaávísun (sjá kafla 6.6).

Sjúklingum á að leiðbeina um rétta notkun lyfsins. Ef öndun batnar ekki á að spyrja sjúklinga hvort þeir gleypi lyfið í staðinn fyrir að anda því að sér.

Hylkið á aðeins að taka úr þynnunni rétt fyrir notkun.

Eftir innöndun eiga sjúklingar að skola munninn með vatni án þess að kyngja (sjá kafla 4.4 og 6.6).

Sjá notkunarleiðbeiningar í kafla 6.6 fyrir gjöf lyfsins.

Upplýsingar fyrir sjúklinga sem nota skynjara með Zimbus Breezhaler

Hugsanlega inniheldur pakkningin rafrænan skynjara sem á að tengja við neðsta hluta innöndunartækisins.

Skynjarinn og appið er ekki nauðsynlegt til þess að geta notað lyfið. Skynjarinn og appið stjórna hvorki né trufla gjöf lyfsins við notkun innöndunartækisins.

Læknirinn sem ávísar lyfinu ræðir við sjúklinginn um það hvort notkun skynjarans og appsins henti viðkomandi.

Fyrir nánari upplýsingar um notkun skynjarans og appsins, sjá notkunarleiðbeiningar sem fylgja pakkningunni með skynjaranum og appinu.

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúkdómsversnun

Lyfið á ekki að nota við bráðum astmaeinkennum þ.m.t. bráðum berkjukrampa sem þarfnast skammverkandi berkjuvíkkandi lyfs. Aukin notkun skammverkandi berkjuvíkkandi lyfja til að létta á einkennum bendir til þess að ekki hafi náðst nægjanleg stjórn á sjúkdómnum og læknir á að endurmeta sjúkling.

Sjúklingar eiga ekki að hætta meðferð án eftirlits læknis þar sem einkennin geta komið aftur fram þegar meðferð hefur verið hætt.

Ráðið er frá því að meðferð með lyfinu sé hætt snögglega. Ef sjúklingum finnst meðferðin ekki skila árangri eiga þeir að halda meðferðinni áfram en verða að leita til læknis. Aukin notkun berkjuvíkkandi lyfja sem létta á einkennum bendir til versnunar undirliggjandi sjúkdóms og gefur tilefni til að endurmeta meðferðina. Skyndileg versnun astmaeinkenna getur verið lífshættuleg og sjúklingur ætti tafarlaust að gangast undir lækniþátttöku.

Ofnæmi

Ofnæmisviðbrögð hafa komið fram strax eftir gjöf lyfsins. Ef vísbindingar eru um ofnæmisviðbrögð, sérstaklega ofnæmisbjúg (þ.m.t. öndunar- eða kyngingarerfiðleikar, þroti í tungu, vörum og andliti), ofsakláði eða húðútbrot á tafarlaust að hætta meðferð og hefja aðra meðferð.

Berkjukrampi vegna öfugra áhrifa (paradoxical)

Eins og við á um aðra innöndunarmeðferð getur gjöf þessa lyfs valdið berkjukrampa vegna öfugra áhrifa sem getur verið lífshættulegt. Ef það gerist á að hætta meðferðinni tafarlaust og hefja aðra meðferð.

Áhrif á hjarta og æðar

Eins og við á um önnur lyf sem innihalda beta₂-adrenvirka örva getur þetta lyf valdið klínískt marktækum áhrifum á hjarta og æðar hjá einhverjum sjúklingum en þau koma fram sem aukinn hjartsláttur, blóðþrýstingur og/eða önnur einkenni. Í þeim tilvikum getur þurft að hætta meðferðinni.

Gæta á varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum með truflun á hjarta- og æðastarfsemi (kransæðasjúkdóm, brátt hjartadrep, hjartsláttartruflanir, háþrýsting), krampasjúkdóma eða ofstarfsemi skjaldkirtils og hjá sjúklingum sem sýna óvenjulega mikla svörun við beta₂-adrenvirkum örvum.

Sjúklingar með hvíkulan blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta, sögu um hjartadrep á síðustu 12 mánuðum, hjartabilun í vinstri slegli stig III/IV samkvæmt NYHA (New York Heart Association), hjartsláttaróreglu, vanmeðhöndlaðan háþrýsting, sjúkdóm í heilaeðum eða sögu um heilkenni lengingar á QT bili og sjúklingar á meðferð með lyfjum sem lengja QTc bil voru útilokaðir frá rannsóknum í klínísku þróunaráætluninni með indacateroli/glycopyrronium/mometasonfuroati. Því eru niðurstöður varðandi öryggi hjá þessum hópum ekki þekktar.

Enda þótt greint hafi verið frá því að beta₂-adrenvirkir örvar geti valdið breytingum á hjartalínuriti t.d. flatari T bylgju, lengingu QT bils og ST lækkun er klínísk þýðing þessara niðurstaðna ekki þekkt.

Langverkandi beta₂-adrenvirka örva eða samsett lyf sem innihalda slíka örva eins og Zimbus Breezhaler á því að nota með varúð hjá sjúklingum með þekkta lengingu á QT bili eða grun þar um eða sem fá lyf sem hafa áhrif á QT bil.

Blóðkalíumlækkun með betaörvum

Beta₂-adrenvirkir örvar geta valdið verulegri kalíumlækkun í blóði hjá einhverjum sjúklingum sem getur valdið aukaverkunum á hjarta og æðar. Kalíumlækkun í sermi er yfirleitt tímabundin og ekki er þörf á kalíumuppbót. Hjá sjúklingum með slæman astma getur blóðkalíumlækkun aukist vegna súrefnisskorts og samhliða meðferðar sem getur aukið næmi fyrir hjartsláttartruflunum (sjá kafla 4.5).

Klínískt mikilvæg áhrif kalíumlækkunar í blóði hafa ekki komið fram við ráðlagðan meðferðarskammt indacaterols/glycopyrronium/mometasonfuroats í klínískum rannsóknum.

Blóðsykurshækkun

Innöndun stórra skammta af beta₂-adrenvirkum örvum getur aukið glúkósa í plasma. Þegar meðferð er hafin á að hafa nánara eftirlit með blóðsykri hjá sjúklingum með sykursýki.

Lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með sykursýki tegund I eða vanmeðhöndlaða sykursýki tegund II.

Andkólnvirk áhrif sem tengjast glycopyrronium

Eins og önnur andkólnvirk lyf á að nota þetta lyf með varúð hjá sjúklingum með þrönghornsgláku eða þvagteppu.

Upplýsa á sjúklinga um teikn og einkenni bráðrar þrönghornsgláku og gefa þeim fyrirmæli um að hætta meðferð og hafa tafarlaust samband við lækinn ef eitthvað af þessum teiknum eða einkennum kemur fram.

Sjúklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi

Gæta á varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði undir 30 ml/mín./1,73 m²) þ.m.t. hjá þeim sem eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi og þurfa á skilun að halda (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Forvarnir gegn sýkingum í munnkoki

Til þess að draga úr hættu á hvítsveppasýkingu í munnkoki, skal ráðleggja sjúklingum að skola munninn eða láta vatn leika um kverkar án þess að kyngja eða að bursta tennurnar eftir að ávísuðum skammti er andað inn.

Altæk áhrif barkstera

Altæk áhrif innöndunarbarkstera geta komið fyrir, einkum við stóra skammta og langtímanotkun. Þessi áhrif eru mikið ólíklegri en með barksterum til inntöku og geta verið einstaklingsbundin og mismunandi eftir því hvaða barkstera lyfin innihalda.

Hugsanleg altæk áhrif geta falið í sér Cushing heilkenni, Cushing-lík einkenni, bælingu nýrnahettna, vaxtarskerðingu hjá börnum og unglíngum, minnkaða beinþéttni, drer og gláku. Í sjaldgæfari tilvikum geta einnig komið fram sálræn og hegðunarbundin einkenni þ.m.t. skynhreyfiofyrirni, svefnvandamál, kvíði, þunglyndi eða árársarhneigð (einkum hjá börnum). Þess vegna er mikilvægt að skammtar innöndunarstera séu minnkaðir smátt og smátt í minnsta skammt sem viðheldur stjórn á astma.

Sjóntruflanir eru hugsanlegar við altæka og staðbundna notkun barkstera (þ.m.t. í nef, til innöndunar og í augu). Ef sjúklingur fær einkenni eins og þokusjón eða aðrar sjóntruflanir á að íhuga að vísa honum til augnlækis til að meta mögulegar ástæður þ.m.t. drer, gláku eða mjög sjaldgæfa sjúkdóma eins og miðlægan vessandi æðu- og sjónukvilla sem greint hefur verið frá eftir altæka og staðbundna notkun barkstera.

Gæta á varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum með lungnaberkla og sjúklingum með langvinnar eða ómeðhöndlaðar sýkingar.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgennt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar sértækar milliverkanarannsóknir voru gerðar með indacateroli/glycopyrronium/mometason-furoati. Upplýsingar um hugsanlegar milliverkanir byggjast á upplýsingum úr einlyfjameðferð með hverju lyfi fyrir sig.

Lyf sem þekkt er að lengi QTc bil

Eins og önnur lyf sem innihalda beta₂-adrenvirka örva á að gæta varúðar við notkun þessa lyfs hjá sjúklingum sem fá meðferð með monoamínóoxidasahemlum, þríhringlaga þunglyndislyfjum og lyfjum sem þekkt er að lengi QT bil, þar sem áhrif þeirra á QT bil geta aukist. Lyf sem þekkt er að lengi QT bil geta aukið hættu á takttruflunum frá sleglum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Blóðkalíumlækkandi lyf

Samhliða blóðkalíumlækkandi meðferð með metylxantínafleiðum, sterum eða þvagræsilyfjum sem ekki eru kalíumsparandi getur aukið hugsanlega blóðkalíumlækkun beta₂-adrenvirkra örva (sjá kafla 4.4).

Beta-adrenvirkir blokkar

Beta-adrenvirkir blokkar geta dregið úr eða hamlað áhrifum beta₂-adrenvirkra örva. Því á ekki að gefa lyfið samhliða beta-adrenvirkum blokkum nema mikilvægar ástæður liggi að baki notkun þeirra. Ef þeirra er þörf á að velja hjartasértæka beta-adrenvirka blokka en gæta á varúðar við gjöf þeirra.

Milliverkun við CYP3A4 og P-glýkóprótein hemla

CYP3A4 og P-glýkóprótein (P-gp) hömlun hefur engin áhrif á öryggi Zimbus Breezhaler við meðferðarskammta.

Hömlun aðalefnanna sem stuðla að úthreinsun indacaterols (CYP3A4 og P-gp) eða úthreinsun mometasonfuroats (CYP3A4) eykur altæka útsetningu fyrir indacateroli eða mometasonfuroati allt að tvöfalt.

Vegna mjög lítillar plasmabéttni sem næst eftir innandaðan skammt eru klínískt mikilvægar milliverkanir við mometasonfuroat ólíklegar. Þó er aukning á altækri útsetningu fyrir mometasonfuroati hugsanleg við samhliða gjöf öflugra CYP3A4 hemla (t.d. ketoconazol, itraconazol, nelfinavir, ritonavir, cobicistat).

Cimetidin og aðrir hemlar á flutning lífrænna katjóna

Í klínískri rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eykur cimetidin, sem er hemill á flutning lífrænna katjóna sem haldið er að stuðli að brotthvarfi glycopyrronium um nýru, heildarútsetningu (AUC) fyrir glycopyrronium um 22% og dregur um 23% úr úthreinsun um nýru. Byggt á umfangi þessara breytinga er ekki gert ráð fyrir klínískum milliverkunum sem skipta máli þegar glycopyrronium er gefið samhliða cimetidini eða öðrum hemlum á flutning lífrænna katjóna.

Aðrir langverkandi múskarínviðtakablokkar og langverkandi beta₂-adrenvirkir örvar

Gjöf lyfsins samhliða öðrum lyfjum sem innihalda langverkandi múskarínviðtakablokka eða langverkandi beta₂-adrenvirka örva hefur ekki verið rannsökuð og er ekki ráðlögð þar sem aukaverkanir geta magnast (sjá kafla 4.8 og 4.9).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Fyrirliggjandi upplýsingar um notkun Zimbus Breezhaler eða hvers þáttar fyrir sig (indacaterol, glycopyrronium og mometasonfuroat) á meðgöngu nægja ekki til að ákvarða hvort hætta sé af notkun þess.

Indacaterol olli ekki vansköpun hjá rottum og kaninum við gjöf undir húð og glycopyrronium ekki eftir innöndun (sjá kafla 5.3). Í rannsóknum á æxlun hjá ungafullum músum, rottum og kaninum með mometasonfuroati jukust fósturskemmdir og dró úr líflíkum fósturs og fósturvexti.

Eins og við á um önnur lyf sem innihalda beta₂-adrenvirka örva getur indacaterol minnkað fæðingarhríðir vegna slakandi áhrifa á slétta vöðva í legi.

Lyfið á aðeins að nota á meðgöngu ef sá ávinningur sem gert er ráð fyrir réttlætir hugsanlega hættu fyrir fóstur.

Brjóstgjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um hvort indacaterol, glycopyrronium eða mometasonfuroat finnst í brjóstamjólki, áhrif þess á brjóstmylking eða áhrif á mjólkurmyndun. Aðrir innöndunarbarksterar svipaðir mometasonfuroati fara yfir í brjóstamjólki. Indacaterol, glycopyrronium og mometasonfuroat hafa greinst í mjólk hjá mjólkandi rottum. Þéttni glycopyrronium varð allt að 10 falt hærrí í mjólk hjá mjólkandi rottum en í blóði móðurdýrs eftir gjöf í bláæð.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/sleppa meðferð.

Frjósemi

Rannsóknir á æxlun og aðrar upplýsingar úr dýrarannsknum benda ekki til þess að að áhrif á frjósemi hjá körlum og konum séu áhyggjuefni.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanir lyfsins á 52 vikum voru astmi (versnun) (41,8%), nefkoksbólga (10,9%), sýking í efri öndunarvegi (5,6%) og höfuðverkur (4,2%).

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir eru eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum (tafla 1). Tíðni aukaverkana er samkvæmt IRIDIUM rannsókninni. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanir flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu fyrst. Innan tíðniflokka er aukaverkunum raðað eftir alvarleika, þær alvarlegustu fyrst. Að auki byggist tíðniflokkun hvernar aukaverkunar á eftirfarandi skilgreiningu (CIOMS III): mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 1 Aukaverkanir

Líffærakerfi	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Nefkoksbólga	Mjög algengar
	Sýking í efri öndunarvegi	Algengar
	Hvítsveppasýking* ¹	Algengar
	Þvagfærasýking* ²	Algengar
Ónæmiskerfi	Ofnæmi* ³	Algengar
Efnaskipti og næring	Blóðsykurshækkun* ⁴	Sjaldgæfar
Taugakerfi	Höfuðverkur* ⁵	Algengar
Augu	Drer	Sjaldgæfar
Hjarta	Hraður hjartsláttur* ⁶	Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Astmi (versnun)	Mjög algengar
	Verkur í munni og koki* ⁷	Algengar
	Hósti	Algengar
	Raddtruflun	Algengar
Meltingarfæri	Maga- og garnbólga* ⁸	Algengar
	Munnþurrkur* ⁹	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Útbrot* ¹⁰	Sjaldgæfar
	Kláði* ¹¹	Sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur	Stoðkerfisverkur* ¹²	Algengar
	Vöðvakrampi	Algengar
Nýru og þvagfæri	Þvaglátstregða	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti	Algengar
<p>* Gefur til kynna kjörheiti:</p> <p>1 Hvítsveppasýking í munni, hvítsveppasýking í munni og koki.</p> <p>2 Bakteríur í þvagi án einkenna, bakteríur í þvagi, blöðrubólga, þvagrásarbólga, þvagfærasýking, þvagfæraveirusýking.</p> <p>3 Lyfjauþpot, lyfjaofnæmi, ofnæmi, útbrot, kláðaútbrot, ofsakláði.</p> <p>4 Aukinn glúkósi í blóði, blóðsykurshækkun.</p> <p>5 Höfuðverkur, spennuhöfuðverkur.</p> <p>6 Sinus hraðtaktur, ofanslegils hraðtaktur, hraðtaktur</p> <p>7 Kyngingarsársauki, óþægindi í munni og koki, verkur í munni og koki, erting í hálsi.</p> <p>8 Langvinn magabólga, garnabólga, magabólga, maga- og garnabólga, bólga í meltingarvegi</p> <p>9 Munnþurrkur, þurrkur í koki.</p> <p>10 Lyfjauþpot, útbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot.</p> <p>11 Kláði í auga, kláði, kláði í kynfærum.</p> <p>12 Bakverkur, stoðkerfisbrjóstverkur, stoðkerfisverkur, vöðvaverkur, hálsverkur.</p>		

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmun

Ef grunur er um ofskömmun á að grípa til venjulegra stuðningsaðgerða og hefja einkenameðferð.

Líklegt er að ofskömmun valdi teiknum, einkennum eða aukaverkunum sem tengjast lyfjafræðilegri verkun hvers þáttar fyrir sig (t.d. hraðtaktur, skjálfti, hjartsláttarónot, höfuðverkur, ógleði, uppköst, syfja, taktruflanir frá slegli, efnaskiptablóðsýring, blóðkalíumlækkun, blóðsykurshækkun, aukinn augnþrýstingur [veldur verk, sjóntruflunum eða roða í auga], hægðatregða eða erfiðleikar við tæmingu, bæling á starfsemi undirstúku-heiladinguls-nýrnahettu-öxuls).

Íhuga má notkun hjartasértækra betablokka við meðferð á beta₂-adrenvirkum áhrifum en eingöngu undir eftirliti læknis og með ýtrustu varúð þar sem notkun beta₂-adrenvirkra blokka getur valdið berkjukrampa. Í alvarlegum tilvikum er sjúkrahúsinnlögn nauðsynleg.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við teppusjúkdómum í öndunarvegi, adrenvirk lyf í blöndu með andkólínvirkum lyfjum, þ.m.t. þriggja lyfja blanda með barksterum, ATC-flokkur: R03AL12

Verkunarháttur

Lyfið inniheldur indacaterol sem er langverkandi beta₂-adrenvirkur örvi, glycopyrronium sem er langverkandi múskarínviðtakablokki og mometasonfuroat sem er samtengdur barksteri til innöndunar.

Indacaterol

Lyfjafræðileg áhrif beta₂-adrenvirkra örva þ.m.t. indacaterols eru a.m.k. að hluta til tilkomin vegna aukins gildis hringlaga-3', 5'-adenosin monophosphats (hringlaga AMP) sem veldur slökun í sléttum berkjuvöðvum.

Við innöndun hefur indacaterol staðbundna berkjuvíkkandi verkun í lungum. Indacaterol er hlutaörvi á beta₂-adrenvirkan viðtaka hjá mönnum með nanómólar krafti. Í einangruðum berkjum frá mönnum hefst verkun indacaterols fljótt og er langvarandi.

Þótt beta₂-adrenvirkir viðtakar séu algengustu adrenvirku viðtakarnir í sléttum berkjuvöðvum og beta₁-adrenvirkir viðtakar séu algengustu viðtakarnir í hjarta hjá mönnum, eru einnig beta₂-adrenvirkir viðtakar í hjarta og eru þeir 10-50% af heildarfjölda adrenvirkra viðtaka.

Glycopyrronium

Glycopyrronium hindrar berkjubrengjandi verkun acetýlkólíns á frumur sléttra vöðva í öndunarvegi og víkkar þar með öndunarveginn. Glycopyrroniumbrómíð er múskarínviðtakablokki með mikla sækni. Það hefur sýnt fram á 4- til 5 falda sértækni fyrir M3 og M1 viðtaka hjá mönnum fram yfir M2 viðtaka í rannsóknum á samkeppnisbindingu. Verkun þess hefst fljótt eins og sést á mældum hraðfræðibreytum fyrir tengingu/klofnun við viðtaka og hversu hratt verkun kom fram eftir innöndun í klínískum rannsóknum. Langan verkunartíma má að hluta rekja til viðvarandi þéttni virka efnisins í lungum eins sést á lengdum lokahelmingunartíma brotthvarfs glycopyrronium eftir innöndun með innöndunartækinu samanborið við helmingunartíma eftir gjöf í bláæð (sjá kafla 5.2).

Mometasonfuroat

Mometasonfuroat er samtengdur barksteri með mikla sækni í sykursteraviðtaka og er með staðbundna bólgueyðandi eiginleika. *In vitro* hindrar mometasonfuroat losun leukotriena úr hvítum blóðkornum hjá sjúklingum með ofnæmi. Í frumuræktun er sýnt fram á mikla virkni mometasonfuroats í að hindra myndun og losun IL-1, IL-5, IL-6 og TNF-alpha. Það er einnig öflugur hemill leukotrienframleiðslu og á myndun Th2 frumuboðanna IL-4 og IL-5 í CD4+ T-frumum í mönnum.

Lyfhrif

Svörun lyfhrifa þessa lyfs einkennist af því hve verkunin kemur hratt fram eða innan 5 mínútna eftir lyfjagjöf og áhrifum er viðhaldið á 24 klst. skammtabili.

Svörun lyfhrifa einkennist ennfreður af auknu meðalhágildi FEV₁ (forced expiratory volume in the first second) sem var 172 ml með indacateroli/glycopyrronium/mometasonfuroati 114 míkrog/46 míkrog/136 míkrog einu sinni á dag samanborið við salmeterol/fluticason 50 míkrog/500 míkrog tvisvar á dag.

Ekkert bendir til þess að jákvæð svörun lungnastarfsemi við Zimbus Breezhaler minnki með tímanum (tachyphylaxis).

QTc bil

Áhrif lyfsins á QT bil hafa ekki verið metin í ítarlegri QT rannsókn. Ekki er vitað til þess að mometasonfuroat valdi QTc lengingu.

Verkun og öryggi

Samanburður á Zimbus Breezhaler við fastar samsetningar langverkandi beta- örva/samtengds barkstera til innöndunar (LABA/ICS)

Öryggi og verkun Zimbus Breezhaler var metið hjá fullorðnum sjúklingum með þrálátan astma í III. stigs slembaðri, tvíblindri rannsókn (IRIDIUM). Í IRIDIUM rannsókninni sem stóð í 52 vikur var annars vegar lagt mat á Zimbus Breezhaler 114 míkrog/46 míkrog/68 míkrog einu sinni á dag (N=620) samanborið við indacaterol/mometasonfuroat 125 míkrog/127,5 míkrog einu sinni á dag (N=617) og hins vegar Zimbus Breezhaler 114 míkrog/46 míkrog/136 míkrog einu sinni á dag (N=619) samanborið við indacaterol/mometasonfuroat 125 míkrog/260 míkrog einu sinni á dag (N=618). Í þriðja hópnum sem fékk virkan samanburð voru þátttakendur sem fengu salmeterol/fluticasonpropionat 50 míkrog/500 míkrog tvisvar á dag (N=618). Allir þátttakendurnir þurftu að vera með astma með einkennum (ACQ-7 stig $\geq 1,5$) og á samsettri astma viðhaldsmeðferð með miðlungs eða háum skömmtum af samtengdum barkstera til innöndunar og langverkandi beta-örva í minnst 3 mánuði fyrir þátttöku í rannsókninni. Meðalaldur var 52,2 ár. Við skimun greindu 99,9% sjúklinga frá versnun árið á undan. Við upphaf rannsóknarinnar voru algengustu astmalyfin miðlungsskammtar af samtengdum barkstera til innöndunar í samsettri meðferð með langverkandi beta-örva (62,6%) og háir skammtar af samtengdum barkstera til innöndunar í samsettri meðferð með langverkandi beta-örva (36,7%).

Aðalmarkmið rannsóknarinnar var að sýna fram á yfirburði annaðhvort Zimbus Breezhaler 114 míkróg/46 míkróg/68 míkróg einu sinni á dag fram yfir indacaterol/mometasonfuroat 125 míkróg/127,5 míkróg einu sinni á dag eða yfirburði Zimbus Breezhaler 114 míkróg/46 míkróg/136 míkróg einu sinni á dag fram yfir indacaterol/mometasonfuroat 125 míkróg/260 míkróg tvisvar á dag með tilliti til lággildis FEV₁ í viku 26.

Sýnt var fram á tölfræðilega marktækan bata með tilliti til lággildis FEV₁ í viku 26 með Zimbus Breezhaler 114 míkróg/46 míkróg/136 míkróg einu sinni á dag samanborið við indacaterol/mometasonfuroat í samsvarandi skömmtum. Klínískt þýðingarmiklar framfarir á lungnastarfsemi (breyting á upphafslággildi FEV₁ í viku 26, hámarksútöndunarflæði að morgni og að kvöldi) sáust einnig samanborið við salmeterol/fluticasonpropionat 50 míkróg/500 míkróg tvisvar á dag. Samræmi var á niðurstöðum í viku 52 og viku 26 (sjá töflu 2).

Í öllum meðferðarhópunum urðu klínískt mikilvægar framfarir miðað við upphafsgildi með tilliti til ACQ-7 í viku 26 þó var enginn tölfræðilega marktækur munur á hópunum. Meðalbreyting frá upphafsgildi á ACQ-7 í viku 26 (lykilaukaendapunktur) og í viku 52 var u.þ.b. -1 hjá öllum meðferðarhópunum. Hlutfall þeirra sem svöruðu skv. ACQ-7 (skilgreint sem lækkuð stig um $\geq 0,5$) á mismunandi tímum er sýnt í töflu 2.

Versnun var aukaendapunktur (ekki hluti af staðfestandi prófunaráætlun). Sýnt var fram á lækkaða tíðni versnunar á ársgrundvelli með Zimbus Breezhaler 114 míkróg/46 míkróg/136 míkróg einu sinni á dag samanborið við salmeterol/fluticasonpropionat 50 míkróg/500 míkróg tvisvar á dag og indacaterol/mometasonfuroat 125 míkróg/260 míkróg einu sinni á dag (sjá töflu 2).

Niðurstöður fyrir þá endapunkta sem skipta mestu máli klínískt eru sýndar í töflu 2.

Tafla 2 Niðurstöður fyrir aðal- og aukaendapunkta í IRIDIUM rannsókninni eftir 26 vikur og 52 vikur

Endapunktur	Tími/ Lengd	Zimbus Breezhaler ¹ miðað við IND/MF ²	Zimbus Breezhaler ¹ miðað við SAL/FP ³
Lungnastarfsemi			
<i>Lággildi FEV₁⁴</i>			
Meðferðarmunur (95% CI)	Vika 26 (aðalenda- punktur)	65 ml <0,001 (31; 99)	119 ml <0,001 (85; 154)
	Vika 52	86 ml <0,001 (51; 120)	145 ml <0,001 (111; 180)
<i>Meðalgildi hámarksútöndunarflæðis að morgni (PEF)</i>			
Meðferðarmunur (95% CI)	Vika 52*	18,7 l/mín. (13,4; 24,1)	34,8 l/mín. (29,5; 40,1)
<i>Meðalgildi hámarksútöndunarflæðis að kvöldi (PEF)</i>			
Meðferðarmunur (95% CI)	Vika 52*	17,5 l/mín. (12,3; 22,8)	29,5 l/mín. (24,2; 34,7)
Einkenni			
<i>Þeir sem svöruðu skv. ACQ (hlutfall sjúklinga sem náði lágmarks klínískum mikilvægum mismun (MCID, minimal clinical important difference) miðað við upphafsgildi með ACQ ≥0,5)</i>			
Hlutfall	Vika 4	66% miðað við 63%	66% miðað við 53%
Líkindahlutfall (95% CI)		1,21 (0,94; 1,54)	1,72 (1,35; 2,20)
Hlutfall	Vika 12	68% miðað við 67%	68% miðað við 61%
Líkindahlutfall (95% CI)		1,11 (0,86; 1,42)	1,35 (1,05; 1,73)
Hlutfall	Vika 26	71% miðað við 74%	71% miðað við 67%
Líkindahlutfall (95% CI)		0,92 (0,70; 1,20)	1,21 (0,93; 1,57)
Hlutfall	Vika 52	79% miðað við 78%	79% miðað við 73%
Líkindahlutfall (95% CI)		1,10 (0,83; 1,47)	1,41 (1,06; 1,86)
Árleg tíðni versunar astma			
<i>Miðlungs eða veruleg versnun</i>			
AR	Vika 52	0,46 miðað við 0,54	0,46 miðað við 0,72
RR** (95% CI)	Vika 52	0,85 (0,68; 1,04)	0,64 (0,52; 0,78)
<i>Veruleg versnun</i>			
AR	Vika 52	0,26 miðað við 0,33	0,26 miðað við 0,45
RR** (95% CI)	Vika 52	0,78 (0,61; 1,00)	0,58 (0,45; 0,73)
* Meðalgildi meðferðarlengdar.			
** RR <1,00 indacateroli/glycopyrronium/mometasonfuroati í vil			
¹ Zimbus Breezhaler 114 míkróg/46 míkróg/136 míkróg einu sinni á dag.			
² IND/MF: indacaterol/mometasonfuroat hár skammtur: 125 míkróg/260 míkróg einu sinni á dag. Mometasonfuroat 136 míkróg með Zimbus Breezhaler er sambærilegt mometasonfuroati 260 míkróg í indacaterol/mometasonfuroat.			
³ SAL/FP: salmeterol/fluticasonpropionat hár skammtur: 50 míkróg/500 míkróg tvisvar á dag (innihald í skammti).			
⁴ Lággildi FEV ₁ : meðalgildi tveggja FEV ₁ gilda sem eru mæld 23 klst. 15 mín. og 23 klst. 45 mín. eftir kvöldskammt.			
Aðalendapunktur (lággildi FEV ₁ í viku 26) og lykilaukaendapunktur (ACQ-7 stig í viku 26) voru hluti af staðfestandi prófunaráætlun og þess vegna var tekið tillit til margfeldni (multiplicity). Aðrir endapunktur voru ekki hluti af staðfestandi prófunaráætlun.			
PR = tíðnihlutfall, AR = tíðni á ársgrundvelli			

Samanburður á Zimbus Breezhaler við samhliða lyfjagjöf salmeterols/fluticasons + tiotropiums í opinni rannsókn (open-label)

Slembuð, að hluta til blinduð rannsókn til að sýna að verkun sé ekki lakari, með virkum samanburði (ARGON) þar sem Zimbus Breezhaler 114 míkrog/46 míkrog/136 míkrog einu sinni á dag (N=476) og 114 míkrog/46 míkrog/68 míkrog einu sinni á dag (N=474) var borið saman við samhliða lyfjagjöf salmeterols/fluticasonpropionats 50 míkrog/500 míkrog tvisvar á dag + tiotropiums 5 míkrog einu sinni á dag (N=475) yfir 24 vikna meðferðartímabil.

Zimbus Breezhaler sýndi að verkun var ekki lakari (non-inferiority) samanborið við salmeterol/fluticason + tiotropium fyrir aðalendapunktinn (breyting samkvæmt spurningalista um lífsgæði sjúklinga með astma (Asthma Quality of Life Questionnaire [AQLQ-S] frá upphafi rannsóknar) hjá sjúklingum sem höfðu áður verið með einkenni á meðferð með samtengdum barkstera til innöndunar og langverkandi beta-örva, með mismuni sem nam 0,073 (einhliða lægri 97,5% öryggismörk [CI]: -0,027).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á indacaterol/glycopyrronium/mometasonfuroati hjá einum eða fleiri undirhópum barna við astma (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir innöndun Zimbus Breezhaler var miðgildistími þar til hámarksplasmaþéttni var náð u.þ.b. 15 mínútur fyrir indacaterol, 5 mínútur fyrir glycopyrronium og 1 klst. fyrir mometasonfuroat.

Samkvæmt *in vitro* upplýsingum um afköst er gert ráð fyrir að skammtur við einlyfjameðferð hvers þáttar fyrir sig sem berst til lungna sé svipaður fyrir samsetninguna indacaterol/glycopyrronium/mometasonfuroat og við einlyfjameðferð. Við jafnvægi var útsetning fyrir indacateroli, glycopyrronium og mometasonfuroati í plasma eftir innöndun samsetningarinnar svipuð altækri útsetningu eftir innöndun lyfs sem inniheldur eingöngu indacaterol maleat, glycopyrronium eða mometasonfuroat.

Eftir innöndun samsetningarinnar var mat á nýtingu indacaterols u.þ.b. 45% og 40% fyrir glycopyrronium og innan við 10% fyrir mometasonfuroat.

Indacaterol

Þéttni indacaterols eykst við endurtekna gjöf einu sinni á dag. Jafnvægi var náð á innan við 12 til 14 dögum. Meðal uppsöfnunarhlutfall indacaterols þ.e. AUC á 24 klst. skammtabili dag 14 samanborið við dag 1 var á bilinu 2,9 til 3,8 fyrir innandaðan skammt á bilinu 60 til 480 míkrog (gefinn skammtur) einu sinni á dag. Altæk útsetning er afleiðing af frásogi lyfsins bæði frá lungum og meltingarvegi, um 75% var vegna frásogs frá lungum og um 25% vegna frásogs frá meltingarvegi.

Glycopyrronium

U.þ.b. 90% af altækri útsetningu eftir innöndun er vegna frásogs í lungum og 10% er vegna frásogs frá meltingarvegi. Nýting eftir inntöku glycopyrronium var metin u.þ.b. 5%.

Mometasonfuroat

Þéttni mometasonfuroats eykst við endurtekna gjöf einu sinni á dag með Breezhaler innöndunartæki. Jafnvægi var náð eftir 12 daga. Meðal uppsöfnunarhlutfall mometasonfuroats þ.e. AUC á 24 klst. skammtabili dag 14 samanborið við dag 1 var á bilinu 1,28 til 1,40 fyrir innandaðan skammt einu sinni á dag á bilinu 68 til 136 míkrog sem hluti af indacaterol/glycopyrronium/mometasonfuroat samsetningunni.

Eftir inntöku mometasonfuroats var nýting mometasonfuroats talin mjög lítil (<2%)

Dreifing

Indacaterol

Eftir innrennsli í bláæð var dreifingarrúmmál (V_z) fyrir indacaterol 2.361 til 2.557 lítrar sem bendir til umfangsmikillar dreifingar. *In vitro* próteinbinding í mannafermi var 94,1 til 95,3 og 95,1 til 96,2% í plasma.

Glycopyrronium

Eftir gjöf í bláæð var dreifingarrúmmál (V_{ss}) glycopyrronium við jafnvægi 83 lítrar og dreifingarrúmmál í lokafasa (V_z) 376 lítrar. Dreifingarrúmmál í lokafasa eftir innöndun ($V_{z/F}$) var 7.310 lítrar sem sýnir hversu mikið hægara brotthvarf er eftir innöndun. Próteinbinding glycopyrronium í mannplasma *in vitro* var 38% til 41% við þéttni á bilinu 1 til 10 ng/ml. Þessi þéttni var a.m.k. 6 falt hærri en meðalhámarksþéttni við jafnvægi sem var náð í plasma við skammta sem voru 44 míkróg einu sinni á dag.

Mometasonfuroat

Eftir stakan skammt í bláæð var V_d 332 lítrar. *In vitro* próteinbinding mometasonfuroats er mikil 98% til 99% á þéttibilinu 5 til 500 ng/ml.

Umbrot

Indacaterol

Eftir inntöku geislamerks indacaterols í rannsókn á frásogi, dreifingu, umbrotum og útskilnaði hjá mönnum var óbreytt indacaterol aðalefnið í sermi eða alls um þriðjungur lyfjatengds AUC á 24 klst. Hýdroxýltengd afleiða var mest áberandi umbrotsefnið í sermi. Fenól O-glúkúróníðtengt indacaterol og hýdroxýltengt indacaterol voru einnig áberandi umbrotsefni. Fjölhverfa (diastereomer) hýdroxýltengdu afleiðunnar, N-glúkúróníðtengt indacaterol og C- og N-alkýlsvipt efnasambönd voru einnig á meðal greindra umbrotsefna.

In vitro rannsóknir benda til að UGT1A1 sé eina UGT ísóformið sem umbreytir indacateroli í fenól O-glúkúróníð. Oxuð umbrotsefni greindust í ræktunum með raðbrigða CYP1A1, CYP2D6 og CYP3A4. CYP3A4 er talið vera aðalísóensímið sem veldur hýdroxýltengingu indacaterols. *In vitro* rannsóknir benda einnig til að indacaterol er hvarfefni með litla sækni í P-gp útflæðisdælu.

In vitro gegnir UGT1A1 ísóformið stóru hlutverki við úthreinsun indacaterols með umbrotum. Eins og fram hefur komið í klínískum rannsóknum hjá þátttakendum með mismunandi UGT1A1-arfgerðir hefur UGT1A1-arfgerð hinsvegar ekki marktæk áhrif á altæka útsetningu fyrir indacateroli.

Glycopyrronium

Rannsóknir á umbrotum *in vitro* sýndu samsvarandi umbrotsefna glycopyrroniumbrómíðs hjá dýrum og mönnum. Engin mannasértæk umbrotsefni greindust. Hýdroxýltenging sást sem leiddi til ýmissa ein- og tvíhýdroxýltengdra umbrotsefna og beint vatnsrof sem leiddi til myndunar karboxylsýruafleiðu (M9).

In vitro rannsóknir hafa sýnt fram á að CYP ísóensím eiga þátt í oxandi umbrotum glycopyrronium. Líklegt er að myndun M9 vegna vatnsrofs sé örvuð af ensímum í flokki kólínesterasa.

Eftir innöndun er umfang altækrar útsetningar fyrir M9 að meðaltali eins og útsetning fyrir óbreyttu lyfi. Þar sem *in vitro* rannsóknir sýndu ekki fram á umbrot í lungum og M9 fannst í litlu magni í blóðrás (u.þ.b. 4% af C_{max} og AUC fyrir óbreytt lyf) eftir gjöf í bláæð er gert ráð fyrir að M9 myndist, úr þeim hluta glycopyrroniumbrómíðs sem kyngt er við innöndun um munn, með vatnsrofi áður en það frásogast og/eða með umbrotum við fyrstu umferð í lifur. Eftir innöndun sem og eftir gjöf í bláæð greindist aðeins lítilsháttar M9 í þvagi (þ.e. $\leq 0,5\%$ af skammti). Glúkúróníð- og/eða súlfatafleiður glycopyrronium greindust í þvagi hjá mönnum eftir endurtekna innöndun og standa fyrir um 3% af skammtinum.

In vitro rannsóknir á hömlun sýndu að glycopyrroniumbrómíð getur ekki að ráði hamlað CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4/5, útfærðisflutningspróteinunum MDR1, MRP2 eða MXR, og upptökuflutningspróteinunum OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 og OCT2. *In vitro* rannsóknir á ensímhvötun benda hvorki til klínískt mikilvægrar hvötunar glycopyrroniumbrómíðs fyrir tilstilli cýtókróm P450 ísóensímanna sem voru prófuð né fyrir tilstilli UGT1A1 og flutningspróteinanna MDR1 og MRP2.

Mometasonfuroat

Umbrot innandaðs hluta mometasonfuroats sem er gleypur og frásogast í meltingarvegi er umfangsmikið og leiðir til fjölda umbrotsefna. Engin meiriháttar umbrotsefni greinast í plasma. Mometasonfuroat umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4 í lifarmíkrósómum hjá mönnum.

Brotthvarf

Indacaterol

Í klínískum rannsóknum var magn indacaterols sem skildist út á óbreyttu formi í þvagi yfirleitt innan við 2% af skammtinum. Úthreinsun indacaterols um nýru var að meðaltali 0,46 til 1,20 lítrar/klst. Þegar það er borið saman við úthreinsun indacaterols úr sermi sem er 18,8 til 23,3 lítrar/klst. er greinilegt að úthreinsun um nýru er aðeins lítil hluti (um 2 til 6% af úthreinsun úr blóði) brotthvarfs indacaterols í blóði.

Í rannsókn á frásogi, dreifingu, umbrotum og útskilnaði hjá mönnum skildist indacaterol, sem gefið var til inntöku út í meira mæli með hægðum en með þvagi. Indacaterol skildist út í hægðir hjá mönnum aðallega á óbreyttu formi (54% af skammtinum) og í minna mæli sem hýdroxýltengd umbrotsefni indacaterols (23% af skammtinum). Massajafnvægi var algjört þar sem $\geq 90\%$ af skammtinum greindist með úrgangsefnum.

Þéttni indacaterols í sermi minnkaði á margfasa hátt og var endanlegur helmingunartími að meðaltali á bilinu 45,5 til 126 klst. Virkur helmingunartími reiknaður út frá uppsöfnun indacaterols eftir endurtekna skammta var á bilinu 40 til 52 klst. sem er í samræmi við þann tíma sem tekur að ná jafnvægi sem er u.þ.b. 12 til 14 dagar.

Glycopyrronium

Eftir gjöf [³H]-merktis glycopyrroniumbrómíðs í bláæð hjá mönnum samsvarar meðalútskilnaður geislavirkni í þvagi á 48 klst. u.þ.b. 85% af skammtinum. Til viðbótar greindist 5% af skammtinum í galli. Þannig að massajafnvægi var næstum algjört.

Brotthvarf óbreytts lyfs um nýru samsvarar u.þ.b. 60 til 70% af heildarúthreinsun glycopyrronium úr blóðrás, en u.þ.b. 30 til 40% úthreinsunar er eftir öðrum leiðum en um nýru. Úthreinsun með galli er hluti af úthreinsun sem ekki er um nýru, en meirihluti úthreinsunar sem ekki er um nýru er talinn vera vegna umbrota.

Meðalúthreinsun glycopyrronium um nýru var á bilinu 17,4 til 24,4 lítrar/klst. Virk seyting um nýrnápíplur á þátt í brotthvarfi glycopyrronium um nýru. Allt að 20% af skammtinum greindist í þvagi sem óbreytt lyf.

Þéttni glycopyrronium í plasma minnkaði í margfasa ferli. Meðallokahelmingunartími brotthvarfs var mikið lengri eftir innöndun (33 til 57 klst.) en eftir gjöf í bláæð (6,2 klst.) og eftir inntöku (2,8 klst.). Brotthvarfsmynstur bendir til viðvarandi frásogs í lungum og/eða flutnings glycopyrronium í blóðrás 24 klst. eftir innöndun og lengur.

Mometasonfuroat

Eftir hleðsluskammt í bláæð var lokahelmingunartími brotthvarfs ($T_{1/2}$) mometasonfuroats u.þ.b. 4,5 klst. Geislamerktur skammtur eftir innöndun um munn skilst aðallega út með hægðum (74%) og í minna mæli með þvagi (8%).

Milliverkanir

Samhliða innöndun indacaterols, glycopyrronium og mometasonfuroats um munn við jafnvægisáðstæður hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf virku efnanna.

Sérstakir hópar

Greining á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með astma eftir innöndun Zimbus Breezhaler bendir ekki til marktækra áhrifa af aldri, kyni, líkamsþyngd, reykingum, upphafsgildi áætlaðs gaukulsíunarhraða (eGFR) eða upphafsgildi FEV₁ á altæka útsetningu fyrir indacateroli, glycopyrronium og mometasonfuroati.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahlvörf indacaterols, glycopyrronium og mometasonfuroats hafa ekki verið metin í sértökum rannsóknum á Zimbus Breezhaler. Í greiningu á lyfjahlvörfum var eGFR ekki tölfraðilega marktæk breyta fyrir altæka útsetningu fyrir indacateroli, glycopyrronium og mometasonfuroati eftir gjöf Zimbus Breezhaler hjá sjúklingum með astma.

Þar sem mjög lítið af heildarútskilnaði indacaterols og mometasonfuroats er með þvagi hafa áhrif skertrar nýrnastarfsemi á altæka útsetningu fyrir efnunum ekki verið rannsökuð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert nýrnastarfsemi hefur áhrif á altæka útsetningu fyrir glycopyrronium við einlyfjameðferð. Miðlungsmikil meðalaukning á altækri heildarútsetningu (AUC_{last}) allt að 1,4 föld, kom fram hjá einstaklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi og allt að 2,2 föld hjá þeim sem voru með verulega skerta nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdóm á lokastigi. Samkvæmt greiningu á lyfjahlvörfum glycopyrronium hjá sjúklingum með astma eftir gjöf Zimbus Breezhaler jókst AUC_{0-24h} um 27% hjá sjúklingum með raungildi GFR 58 ml/mín. og minnkaði um 19% hjá sjúklingum með GFR 143 ml/mín. samanborið við sjúklinga með raungildi GFR 93 ml/mín. Samkvæmt greiningu á lyfjahlvörfum glycopyrronium hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu sem eru með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 30 ml/mín./1,73 m²) má nota glycopyrronium í ráðlögðum skömmtum.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf indacaterols, glycopyrronium og mometasonfuroats hafa ekki verið metin hjá þeim sem eru með skerta lifrarstarfsemi eftir gjöf Zimbus Breezhaler. Þó hafa rannsóknir á einlyfjameðferð með indacateroli og mometasonfuroati verið gerðar (sjá kafla 4.2).

Indacaterol

Hjá sjúklingum með vægt og meðalskerta lifrarstarfsemi komu engar breytingar fram á C_{max} eða AUC fyrir indacaterol sem skipta máli og enginn munur var á próteinbindingu hjá þeim sem voru með vægt og meðalskerta lifrarstarfsemi og þeim sem voru með eðlilega lifrarstarfsemi. Rannsóknir hafa ekki gerðar á þeim sem eru með verulega skerta lifrarstarfsemi.

Glycopyrronium

Klínískar rannsóknir hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið gerðar. Úthreinsun glycopyrronium úr blóðrás er aðallega með útskilnaði um nýru. Ekki er talið að skerðing á umbrotum glycopyrronium í lifur valdi klínískt aukinni útsetningu sem skiptir máli.

Mometasonfuroat

Rannsókn þar sem mat var lagt á gjöf staks 400 míkrog innandaðs skammts af mometasonfuroati sem dufti úr innöndunartæki hjá einstaklingum með vægt skerta (n=4), meðalskerta (n=4) og verulega skerta (n=4) lifrarstarfsemi sýndi að aðeins 1 eða 2 í hverjum hóp var með greinanlega hámarksplasmaþéttni mometasonfuroats (frá 50 til 105 þíkóg/ml). Hámarksplasmaþéttni virðist aukast með alvarleika skertar lifrarstarfsemi, þó eru greinanleg gildi (magngreiningarmörk voru 50 þíkóg/ml) fá.

Aðrir sérstakir hópar

Engin meiriháttar munur var á altækri heildarútsetningu (AUC) fyrir indacateroli, glycopyrronium eða mometasonfuroati hjá Japönnum og hvítum einstaklingum. Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá einstaklingum af öðrum uppruna eða kynþætti. Heildar altæk útsetning (AUC) fyrir glycopyrronium getur verið allt að 1,8 falt hærri hjá sjúklingum með astma sem veiga lítið (35 kg) og allt að 2,5 falt hærri hjá sjúklingum með astma sem veiga lítið (35 kg) og eru með lágt raungildi GFR (45 ml/mín.).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Dýrarannsóknir með samsetningunni indacaterol, glycopyrronium og mometasonfuroat hafa ekki verið gerðar. Forklínískt mat á hverri einlyfjameðferð fyrir sig og á indacateroli/mometasoni og indacateroli/glycopyrronium er kynnt hér á eftir:

Indacaterol

Áhrif á hjarta- og æðakerfi sem má rekja má til beta₂-örvandi eiginleika indacaterols voru m.a. hraðtaktur, hjartsláttartruflanir og skemmdir á hjartavöðva hjá hundum. Væg erting í nefholi og barkakýli kom fram hjá nagdýrum.

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaefni sýndu hvorki stökkbreytandi né litningaskemmandi áhrif.

Krabbameinsvaldandi áhrif voru metin í tveggja ára rannsókn á rottum og sex mánaða rannsókn á erfðabreyttum músum. Aukin tíðni góðkynja vöðvahnúta í eggjastokkum og staðbundin offjölgun vöðvafruma í sléttum vöðva í eggjastokkum hjá rottum voru í samræmi við svipaðar niðurstöður fyrir aðra beta₂-adrenvirka örva. Ekkert kom fram hjá músum sem benti til krabbameinsvaldandi áhrifa.

Öll þessi áhrif komu fram við útsetningu fyrir lyfinu sem er þó nokkuð meiri en gert er ráð fyrir hjá mönnum.

Eftir gjöf undir húð í rannsókn hjá kaninum var eingöngu hægt að sýna fram á aukaverkanir indacaterols með tilliti til meðgöngu og fósturvísis/fósturþroska í skömmtum sem voru stærri en 500 faldir skammtar sem fást eftir daglega innöndun 150 míkrog hjá mönnum (samkvæmt AUC_{0-24 h}).

Þrátt fyrir að indacaterol hefði ekki áhrif á almenna æxlunargetu í rannsókn á frjósemi hjá rottum fækkaði ungafullum F1 afkvæmum í rannsókn á þroska um og eftir fæðingu hjá rottum við útsetningu sem er 14 falt meiri en hjá mönnum á meðferð með indacateroli. Indacaterol hafði ekki eiturverkanir á fósturvísa og olli ekki vansköpun hjá rottum og kaninum.

Glycopyrronium

Áhrif sem rekja má til eiginleika glycopyrronium sem múskarínviðtakablokka voru væg eða í meðallagi mikil aukning á hjartsláttartíðni hjá hundum, ógegnsæi augasteins hjá rottum og tímabundnar breytingar í tengslum við minnkaða seytingu úr kirtlum hjá rottum og hundum. Hjá rottum kom fram væg erting eða aðlögunarbreytingar í öndunarvegi. Öll þessi áhrif komu fram við útsetningu sem var meiri en gera má ráð fyrir hjá mönnum.

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaefni sýndu ekki fram á stökkbreytandi eða litningasundrandi eiginleika glycopyrronium. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi eiginleikum hjá erfðabreyttum músum eftir inntöku og hjá rottum eftir innöndun sýndu engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif.

Glycopyrronium var ekki vansköpunarvaldandi hjá rottum eða kaninum eftir innöndun.

Glycopyrronium og umbrotsefni þess fara ekki að ráði yfir fylgju hjá ungafullum músum, kaninum og hundum. Birtar upplýsingar um glycopyrronium hjá dýrum benda ekki til eiturverknar á æxlun. Engin áhrif á frjósemi og þroska fyrir og eftir fæðingu komu fram hjá rottum.

Mometasonfuroat

Öll áhrif sem komu fram voru dæmigerð fyrir lyf í flokki sykurstera og tengjast yfirdrifnum lyfjafræðiáhrifum sykurstera.

Engin eituráhrif á erfðaeftni komu fram með mometasonfuroati í röð hefðbundinna *in vitro* og *in vivo* rannsókna.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum og rottum sýndu ekki fram á tölfræðilega marktæka aukningu á æxlismyndun eftir innöndun mometasonfuroats.

Eins og aðrir sykusterar veldur mometasonfuroat vansköpun hjá nagdýrum og kanínum. Áhrif sem komu fram voru naflahaul hjá rottum, klofinn gómur hjá músum og vöntun gallblöðru, naflahaul og beygðar framloppur hjá kanínum. Einnig sást minni þyngdaraukning hjá móðurdýri, áhrif á fósturvöxt (minnkuð fósturþyngd og/eða seinkuð beinmyndun) hjá rottum, kanínum og músum, og minnkaðar lífslíkur afkvæma hjá músum. Í rannsóknum á æxlun olli gjöf mometasonfuroats 15 mikróg/kg undir húð lengdri meðgöngu og erfiðleikum við fæðingu ásamt minnkuðum lífslíkum afkvæma og minnkaðri þyngd.

Rannsóknir á mati á áhættu fyrir lífríkið hafa sýnt að mometason getur skapað áhættu fyrir yfirborðsvatn (sjá kafla 6.6).

Samsetningin indacaterol og glycopyrronium

Niðurstöður varðandi öryggi í forklínískum rannsóknum á indacateroli/glycopyrronium voru í samræmi við þekkt lyfjafræðileg áhrif indacaterols eða glycopyrronium einlyfjameðferðar.

Áhrif indacaterols/glycopyrronium á hjartsláttartíðni voru aukin bæði með tilliti til umfangs og lengdar samanborið við breytingar sem komu fram við hvora einlyfjameðferð fyrir sig.

Stytting á bilum á hjartalínuriti og minnkaður slag- og þanþrýstingur var einnig greinilegur. Indacaterol gefið hundum eitt og sér eða í samsetningunni indacaterol/glycopyrronium tengdist svipaðri tíðni á skemmdum í hjartavöðva.

Samsetningin indacaterol og mometasonfuroat

Niðurstöður úr 13 vikna eiturefnarannsóknum eftir innöndun voru aðallega raktar til mometasonfuroats og voru dæmigerðar fyrir lyfjafræðileg áhrif sykurstera. Aukin hjartsláttartíðni í tengslum við indacaterol var greinileg hjá hundum eftir gjöf indacaterols/mometasonfuroats eða eingöngu indacaterols.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Laktósaeinhýdrat
Magnesíumsterat

Hylkisskel

Hýprómellósi
Prentblek

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

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

PA/ál/PVC – ál rifgötuð stakskammtapynna. Í hverri þynnu eru 10 hörð hylki.

Stök pakkning með 10 x 1, 30 x 1 eða 90 x 1 hörðu hylki ásamt 1 innöndunartæki.

Pakkning með 30 x 1 hörðu hylki ásamt 1 innöndunartæki og 1 skynjara

Fjölpakkningar með 150 (15 pakkningar sem hver inniheldur 10 x 1) hörðum hylkjum og 15 innöndunartækjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Nota á innöndunartækið sem fylgir í hvert skipti sem lyfinu er ávísað. Farga á innöndunartæki hvernar pakkningar þegar öll hylkin hafa verið notuð.

Lyfið getur skapað áhættu fyrir lífríkið (sjá kafla 5.3).

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

Leiðbeiningar um meðhöndlun og notkun

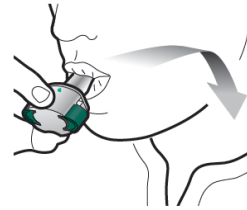
Lesið **Leiðbeiningar um notkun** alveg til enda áður en Zimbus Breezhaler er notað.



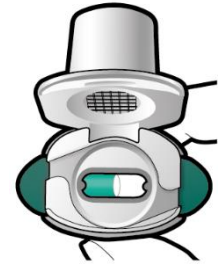
Setjið hylkið í



Gatið og sleppið



Andið djúpt inn



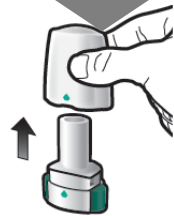
Kannið hvort hylkið sé tómt

1

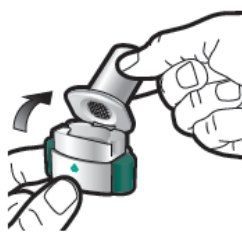
2

3

Kanna



Skref 1a:
Dragið hettuna af



Skref 1b:
Opnið innöndunartækið



Skref 2a:
Gatið hylkið einu sinni
Haldið innöndunartækinu uppréttu.
Gatið hylkið með því að þrýsta þétt á báða hliðarhnappana samtímis.

Það á að heyrast smellur þegar hylkið gatast.
Gatið hylkið einungis einu sinni.



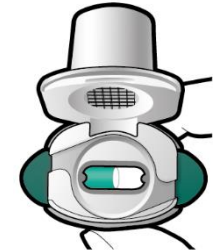
Skref 2b:
Sleppið hliðarhnöppunum



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



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

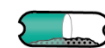


Kannið hvort hylkið sé tómt

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

Ef duft er eftir í hylkinu:

- Lokið innöndunartækinu.
- Endurtakið skref 3a til 3d.



Duft eftir



tómt



Skref 1c:

Hylki fjarlægt

Takið eina þynnuna af þynnuspjaldinu.

Opnið þynnuna og fjarlægið hylkið.

Ekki þrýsta hylkinu í gegnum þynnuna.

Ekki gleypa hylkið.

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



Skref 3c:

Haldið niðri andanum

Haldið niðri andanum í allt að 5 sekúndur.

Skref 3d:

Hreinsið munninn

Hreinsið munninn með vatni eftir hvern skammt og spýtið.



Fjarlægið tómt hylki

Setjið tóma hylkið í heimilissorpið.

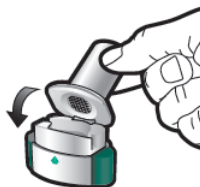
Lokið innöndunartækinu og setjið hettuna aftur á.



Skref 1d:

Hylkið sett í

Aldrei má setja hylki beint ofan í munnstykkið.



Skref 1e:

Lokið

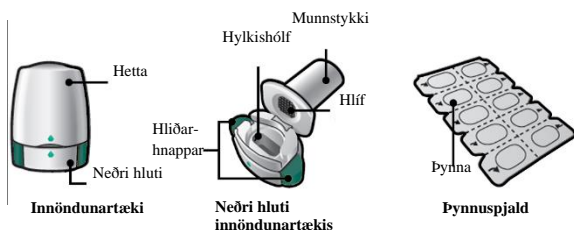
innöndunartækinu

Mikilvægar upplýsingar

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

Pakningin með Zimbus Breezhaler innöndunartæki inniheldur:

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



Algengar spurningar

Af hverju heyrðist ekki hljóð í innöndunartækinu þegar andað var inn?

Verið getur að hylkið sé fast í hylkishólfinu. Ef þetta gerist á að losa hylkið varlega með því að banka á neðri hluta innöndunartækisins. Andið lyfinu aftur inn með því að endurtaka skref 3a til 3d.

Hvað á að gera ef duft er eftir inni í hylkinu?

Ekki hefur verið notað nægilegt magn af lyfinu. Lokið innöndunartækinu og endurtakið skref 3a til 3d.

Hóstað er eftir innöndun – skiptir það máli?

Þetta getur komið fyrir. Ef hylkið er tómt hefur nægilegt magn af lyfinu verið notað.

Örlítill brot af hylkinu finnast á tungunni – skiptir það máli?

Þetta getur komið fyrir. Það er ekki skaðlegt. Líkurnar á að hylkið brotni í lítil brot aukast ef hylkið er gatað oftar en einu sinni.

Hreinsun innöndunartækisins

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

Förgun innöndunartækisins eftir notkun

Farga skal innöndunartækinu eftir að öll hylkin hafa verið notuð. Leitið ráða í apóteki um hvernig farga á lyfjum og innöndunartækjum sem ekki eru lengur í notkun.

Fyrir nánari upplýsingar um notkun skynjarans og appsins, sjá notkunarleiðbeiningar sem fylgja pakningunni með skynjaranum og appinu.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1440/001-005

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

03. júlí 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spánn

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

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

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

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

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

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

• Áætlun um áhættustjórnun

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA STAKPAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Zimbus Breezhaler 114 mikrog/46 mikrog/136 mikrog innöndunarduft, hörð hylki
indacaterol/glycopyrronium/mometasonfuroat

2. VIRK(T) EFNI

Hver gefinn skammtur inniheldur 114 míkrogrömm af indacateroli (sem asetat), 46 míkrogrömm af glycopyrronium (sem jafngildir 58 míkrogrömmum af glycopyrroniumbrómíði) og 136 míkrogrömm af mometasonfuroati.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa og magnesíumsterat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft, hart hylki

10 x 1 hylki + 1 innöndunartæki

30 x 1 hylki + 1 innöndunartæki

90 x 1 hylki + 1 innöndunartæki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einungis til notkunar með innöndunartækinu sem fylgir í pakkningunni.

Ekki má gleypa hylkin.

Til innöndunar

90 daga meðferð.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Farga skal innöndunartækinu sem fylgdi pakkningunni þegar öll hylkin í henni hafa verið notuð.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1440/001	10 x 1 hylki + 1 innöndunartæki
EU/1/20/1440/002	30 x 1 hylki + 1 innöndunartæki
EU/1/20/1440/004	90 x 1 hylki + 1 innöndunartæki

13. LOTUNÚMER

Lot

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

Zimbus Breezhaler

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA STAKPAKKNINGAR SEM INNIHELDUR SKYNJARA

1. HEITI LYFS

Zimbus Breezhaler 114 mikrog/46 mikrog/136 mikrog innöndunarduft, hörð hylki
indacaterol/glycopyrronium/mometasonfuroat

2. VIRK(T) EFNI

Hver gefinn skammtur inniheldur 114 míkrogrömm af indacateroli (sem asetat), 46 míkrogrömm af glycopyrronium (sem jafngildir 58 míkrogrömmum af glycopyrroniumbrómíði) og 136 míkrogrömm af mometasonfuroati.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa og magnesíumsterat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft, hart hylki

30 x 1 hylki + 1 innöndunartæki + 1 skynjari

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einungis til notkunar með innöndunartækinu sem fylgir í pakkingunni.

Ekki má gleypa hylkin.

Til innöndunar

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Farga skal innöndunartækinu sem fylgdi pakkingunni þegar öll hylkin í henni hafa verið notuð.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1440/003

30 x 1 hylki + 1 innöndunartæki + 1 skynjari

13. LOTUNÚMER

Lot

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

Zimbus Breezhaler

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA STAKPAKKNINGAR SEM INNIHELDUR SKYNJARA

1. HEITI LYFS

Zimbus Breezhaler 114 mikrog/46 mikrog/136 mikrog innöndunarduft, hörð hylki
indacaterol/glycopyrronium/mometasonfuroat

2. VIRK(T) EFNI

Hver gefinn skammtur inniheldur 114 míkrogrömm af indacateroli (sem asetat), 46 míkrogrömm af glycopyrronium (sem jafngildir 58 míkrogrömmum af glycopyrroniumbrómíði) og 136 míkrogrömm af mometasonfuroati.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur einnig laktósa og magnesíumsterat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft, hart hylki

30 x 1 hylki + 1 innöndunartæki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einungis til notkunar með innöndunartækinu sem fylgir í pakkingunni.

Ekki má gleypa hylkin.

Til innöndunar

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Farga skal innöndunartækinu sem fylgdi pakkingunni þegar öll hylkin í henni hafa verið notuð.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1440/003

30 x 1 hylki + 1 innöndunartæki + 1 skynjari

13. LOTUNÚMER

Lot

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

Zimbus Breezhaler

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

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Zimbus Breezhaler 114 mikrog/46 mikrog/136 mikrog innöndunarduft, hörð hylki
indacaterol/glycopyrronium/mometasonfuroat

2. VIRK(T) EFNI

Hver gefinn skammtur inniheldur 114 míkrogrömm af indacateroli (sem asetat), 46 míkrogrömm af glycopyrronium (sem jafngildir 58 míkrogrömmum af glycopyrroniumbrómíði) og 136 míkrogrömm af mometasonfuroati.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa og magnesíumsterat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft, hart hylki

FjölpaKKning: 150 (15 pakkningar með 10 x 1) hylki + 15 innöndunartæki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einungis til notkunar með innöndunartækinu sem fylgir í pakkningunni.

Ekki má gleypa hylkin.

Til innöndunar

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Farga skal innöndunartækinu sem fylgdi pakkningunni þegar öll hylkin í henni hafa verið notuð.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1440/005

150 (15 pakkningar með 10 x 1) hylki + 15 innöndunartæki

13. LOTUNÚMER

Lot

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

Zimbus Breezhaler

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Zimbus Breezhaler 114 mikrog/46 mikrog/136 mikrog innöndunarduft, hörð hylki
indacaterol/glycopyrronium/mometasonfuroat

2. VIRK(T) EFNI

Hver gefinn skammtur inniheldur 114 míkrogrömm af indacateroli (sem asetat), 46 míkrogrömm glycopyrronium (sem jafngildir 58 míkrogrömmum af glycopyrroniumbrómíði) og 136 míkrogrömm af mometasonfuroati.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa og magnesíumsterat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft, hart hylki

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einungis til notkunar með innöndunartækinu sem fylgir í pakkningunni.

Ekki má gleypa hylkin.

Til innöndunar

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Farga skal innöndunartækinu sem fylgdi pakkningunni þegar öll hylkin í henni hafa verið notuð.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1440/005

150 (15 pakkningar með 10 x 1) hylki + 15 innöndunartæki

13. LOTUNÚMER

Lot

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

Zimbus Breezhaler

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

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRA LOK Á

- **ÖSKJU STAKPAKKNINGAR**
- **INNRI ÖSKJU STAKPAKKNINGAR SEM INNIHELDUR SKYNJARA OG**
- **INNRI ÖSKJU FJÖLPAKKNINGAR**

1. ANNAÐ

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

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRA LOK ÖSKJU STAKPAKKNINGAR SEM INNIHELDUR SKYNJARA

1. ANNAÐ

Lesið fylgiseðilinn í Zimbus Breezhaler pakkningunni og notkunarleiðbeiningar sem fylgja með í pakkningu skynjarans.

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

1. HEITI LYFS

Zimbus Breezhaler 114 mikrog/46 mikrog/136 mikrog innöndunarduft
indacaterol/glycopyrronium/mometasonfuroat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Einungis til innöndunar

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zimbus Breezhaler 114 míkrogrömm/46 míkrogrömm/136 míkrogrömm innöndunarduft, hörð hylki

indacaterol/glycopyrronium/mometasonfuroat

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

Leiðbeiningar um notkun fyrir Zimbus Breezhaler innöndunartæki

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

Upplýsingar um Zimbus Breezhaler og verkun þess

Zimbus Breezhaler inniheldur þrjú virk efni:

- indacaterol
- glycopyrronium
- mometasonfuroat

Indacaterol og glycopyrronium eru í flokki lyfja sem kölluð eru berkjuvíkkandi lyf. Þau verka á mismunandi vegu við að slaka á vöðvum í smáum loftvegum lungna. Það stuðlar að opnun öndunarvega og auðveldar loftstreymi inn og út úr lungum. Regluleg notkun hjálpar til við að halda smáum öndunarvegum í lungum opnum.

Mometasonfuroat er í flokki lyfja sem kölluð eru barksterar (eða sterar). Barksterar draga úr þrota og ertingu (bólgu) í smáum öndunarvegum lungna og auðvelda þannig öndun smám saman. Barksterar hjálpa einnig til við að koma í veg fyrir astmakast.

Við hverju Zimbus Breezhaler er notað

Zimbus Breezhaler er notað reglulega sem meðferð við astma hjá fullorðnum.

Astmi er alvarlegur, langvinnur lungnasjúkdómur þar sem vöðvar í kringum smærri öndunarvegi í lungum dragast saman (berkjusamdráttur) og bólgnu. Einkenni koma og fara og eru m.a. mæði, mäsandi öndun, spennu fyrir brjósti og hósti.

Zimbus Breezhaler á að nota á hverjum degi og ekki aðeins þegar um öndunarferfiðleika er að ræða eða önnur astmaeinkenni. Það tryggir almennilega stjórn á astma. Ekki á að nota lyfið við skyndilegum andnauðarköstum eða mäsandi öndun.

Ef spurningar vakna um verkun Zimbus Breezhaler eða hvers vegna þér hafi verið ávísað lyfinu skaltu spyrja lækninn.

2. Áður en byrjað er að nota Zimbus Breezhaler

Fylgdu leiðbeiningum læknisins vandlega.

Ekki má nota Zimbus Breezhaler

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir indacateroli, glycopyrronium, mometasonfuroati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ef þú heldur að þú sért með ofnæmi skaltu leita ráða hjá læknum.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum **áður** en Zimbus Breezhaler er notað ef eitthvað af eftirfarandi á við:

- ef þú ert með hjartasjúkdóm þ.m.t. óreglulegan eða hraðan hjartslátt.
- ef þú ert með skjaldkirtilsvandamál.
- ef þér hefur verið sagt að þú sért með sykursýki eða hátt blóðsykursgildi.
- ef þú færð krampa eða flog.
- ef þú ert með veruleg nýrnvandamál.
- ef þú ert með veruleg lifrarástandamál.
- ef þú ert með lágt kalíumgildi í blóði.
- ef þú ert með augnvandamál sem kallast þrönghornsgláka.
- ef þú átt í erfiðleikum með að pissa.
- ef þú ert með berkla í lungum eða einhverjar langvarandi eða ómeðhöndlaðar sýkingar.

Meðan á meðferð með Zimbus Breezhaler stendur

Hættu að nota lyfið og fáðu læknishjálptafarlaust ef eitthvað af eftirfarandi á við:

- spenna fyrir brjósti, hósti, másandi öndun eða andnauf strax eftir notkun Zimbus Breezhaler (vísbindingar um óvæntan samdrátt í öndunarvegi vegna lyfsins, þekkt sem berkjukrampi vegna öfugra áhrifa).
- öndunar- eða kyngingarerfiðleikar, þroti í tungu, vörum eða andliti, húðútbrot, kláði og ofsakláði (einkenni ofnæmisviðbragða).
- augnverkur eða óþægindi, tímabundin þokusjón, árusýn (að sjá bjarta hringi umhverfis ljós) eða myndir í lit ásamt roða í augum (merki um þrönghornsglákukast).

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglungum (yngri en 18 ára) lyfið vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Zimbus Breezhaler

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

Látið lækinn eða lyfjafræðing sérstaklega vita ef eftirfarandi lyf eru notuð:

- lyf sem lækka kalíumgildi í blóði. Þetta eru m.a. þvagræsilyf (sem auka þvagframleiðslu og eru stundum notuð við háum blóðþrýstingi t.d. hýdróklórtíazíð), önnur berkjuvíkkandi lyf eins og metylxantin notuð við öndunarerfiðleikum (t.d. teophyllin) eða barksterar (t.d. prednisolon).
- þríhringlaga þunglyndislyf eða monoamínóoxidasahemlar (lyf við þunglyndi).
- einhver lyf sem eru svipuð Zimbus Breezhaler (innihalda svipuð virk efni). Ef þau eru notuð samhliða getur hætta á hugsanlegum aukaverkunum aukist.
- lyf sem kölluð eru betablokkar notuð við of háum blóðþrýstingi eða öðrum hjartavandamálum (t.d. propranolol) eða við gláku (t.d. timolol).
- ketoconazol eða itraconazol (lyf við sveppasýkingum).
- ritonavir, nelfinavir eða cobicistat (lyf við HIV sýkingu).

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn ræðir við þig hvort þú getir notað Zimbus Breezhaler.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að lyfið hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Zimbus Breezhaler inniheldur laktósa

Lyfið inniheldur u.þ.b. 25 mg af laktósa í hverju hylki. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Zimbus Breezhaler

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

Hversu miklu af Zimbus Breezhaler á að anda að sér

Venjulegur skammtur er innihald eins hylkis til innöndunar á hverjum degi. Þú þarft einungis að anda lyfinu að þér einu sinni á sólarhring. Ekki á að nota meira en læknirinn hefur ráðlagt.

Þú átt að nota Zimbus Breezhaler á hverjum degi, jafnvel þegar astminn er ekki til vandræða.

Hvenær á að nota Zimbus Breezhaler

Notaðu Zimbus Breezhaler á sama tíma dagsins á hverjum degi. Það stuðlar að því að hafa stjórn á einkennum allan sólarhringinn. Það hjálpar þér einnig að muna eftir að nota það.

Hvernig nota á Zimbus Breezhaler

- Zimbus Breezhaler er ætlað til innöndunar.
- Í pakkningunni eru innöndunartæki og hylki sem innihalda lyfið. Innöndunartækið gerir innöndun lyfsins úr hylkjunum mögulega. Notið hylkin einungis með innöndunartækinu sem fylgir í pakkningunni. Hylkin eiga að vera í þynnunni fram að notkun.
- Flettið bakhliðinni af þynnunni til að opna hana en **ekki á að þrýsta hylkinu gegnum þynnuna.**
- Þegar byrjað er á nýrri pakkningu á að nota nýja innöndunartækið sem fylgir pakkningunni.
- Farga skal innöndunartækinu sem fylgdi pakkningunni þegar öll hylkin í henni hafa verið notuð.
- Ekki má gleypa hylkin.
- **Lesið leiðbeiningar um notkun aftast í fylgiseðlinum fyrir nánari upplýsingar um notkun innöndunartækisins.**

Ef pakkningin inniheldur skynjara fyrir Zimbus Breezhaler

- Skynjarinn og appið er ekki nauðsynlegt til þess að geta notað lyfið. Ekki er nauðsynlegt að tengja skynjarann við appið þegar lyfið er notað.
- Læknirinn ákveður hvort notkun skynjarans og appsins eigi við.
- Rafræna skynjarann fyrir Zimbus Breezhaler á að tengja við neðsta hluta Zimbus Breezhaler innöndunartækisins.
- Skynjarinn staðfestir að þú hafir notað Zimbus Breezhaler innöndunartækið með því að skrá og fylgjast með virkjun tækisins og þytnum sem heyrir þegar hylkið snýst meðan á innöndun stendur en fylgist ekki með því hvort þú hafir fengið skammtinn af lyfinu.
- Skynjarann á að nota með Propeller appinu á snjallsíma eða öðru hentugu tæki. Skynjarinn tengist Propeller appinu í gegnum Bluetooth.
- Lesið notkunarleiðbeiningarnar sem fylgja pakkningunni með skynjaranum og appinu fyrir frekari upplýsingar um notkun skynjarans með Zimbus Breezhaler og appinu.
- Þegar öll Zimbus Breezhaler hylkin í pakkningunni hafa verið notuð á að færa skynjarann í nýja innöndunartækið í næstu Zimbus Breezhaler pakkningu.

Ef einkennin lagast ekki

Ef astminn lagast ekki eða versnar eftir að þú byrjar að nota Zimbus Breezhaler skaltu ræða við læknum.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú hefur andað að þér of miklu af lyfinu fyrir slysi skaltu tafarlaust leita ráða hjá læknum eða á sjúkrahúsi. Þú gætir þurft læknishjálp.

Ef gleymist að nota Zimbus Breezhaler

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

Ef hætt er að nota Zimbus Breezhaler

Ekki hætta að nota Zimbus Breezhaler nema samkvæmt fyrirmælum læknisins. Astmaeinkennin geta komið aftur ef þú hættir að nota lyfið.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Nokkrar aukaverkanir geta verið alvarlegar:

Þú skalt hætta að nota Zimbus Breezhaler og fá læknishjálp tafarlaust ef eitthvað af eftirfarandi kemur fram:

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- öndunar- eða kyngingarerfiðleikar, þroti í tungu, vörum eða andliti, húðútbrot, kláði og ofsakláði (einkenni ofnæmisviðbragða)

Aðrar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir eru þær sem taldar eru upp hér á eftir. Ef þessar aukaverkanir verða slæmar skaltu láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita.

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- særindi í hálsi
- nefrennsli
- skyndilegir öndunarerfiðleikar og þyngsli fyrir brjósti ásamt hnerra eða hósta

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- þruska í munni (einkenni hvítsveppasýkingar). Þegar skammturinn hefur verið tekinn á að skola munninn með vatni eða munnskoli og spýta því svo út. Það dregur úr líkum á þrusku.
- tíð þvaglátsþörf og verkur eða sviði þegar pissað er (einkenni þvagfærasýkingar)
- höfuðverkur
- hraður hjartsláttur
- hósti
- breyting á rödd (hæsi)
- niðurgangur, magakrampi, ógleði og uppköst (maga- og garnabólga)
- verkur í vöðvum, beinum eða liðum (einkenni stoðkerfisverkja)
- sinadráttur
- hiti

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- munnþurrkur
- útbrot
- hátt blóðsykursgildi
- kláði í húð
- erfiðleikar og verkur við þvaglát (bendir til þvaglátstregðu)
- ský á augasteini (bendir til drers)

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Zimbus Breezhaler

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið við lægri hita en 30°C.
- Geymið hylkin í upprunalegri þynnu til varnar gegn ljósi og raka og takið þau ekki úr þynnunni fyrir en rétt fyrir notkun.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.
- Ef pakkningin inniheldur rafrænan skynjara fyrir Zimbus Breezhaler, sjá notkunarleiðbeiningarnar sem fylgja pakkningunni með skynjaranum fyrir nánari upplýsingar um geymslu skynjarans og hvenær á að farga honum.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zimbus Breezhaler inniheldur

- Virku efnin eru indacaterol (sem asetat), glycopyrronium (sem brómíð) og mometasonfuroat. Hvert hylki inniheldur 150 míkrogrömm af indacateroli (sem asetat), 63 míkrogrömm af glycopyrroniumbrómíði (sem jafngildir 50 míkrogrömmum af glycopyrronium) og 160 míkrogrömm af mometasonfuroati. Gefinn skammtur (skammturinn sem berst úr munnstykki innöndunartækisins) inniheldur 114 míkrogrömm af indacateroli (sem asetat), 58 míkrogrömm af glycopyrroniumbrómíði (sem jafngildir 46 míkrogrömmum af glycopyrronium) og 136 míkrogrömmum af mometasonfuroati.
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat og magnesíumsterat (sjá „Zimbus Breezhaler inniheldur laktósa“ í kafla 2).

Lýsing á útliti Zimbus Breezhaler og pakkningastærðir

Í pakkningunni er innöndunartæki ásamt hylkjum í þynnu. Sumar pakkningar innihalda einnig skynjara. Hylkin eru gegnsæ og innihalda hvítt duft. Þau eru með kóða lyfsins „JGM150-50-160“ í svörtu fyrir ofan tvær svartar rendur á hylkisbol og með merki lyfsins í svörtu umkringgt svartri rönd á hylkisloki.

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fánlegar:

Stök pakkning með 10 x 1, 30 x 1 eða 90 x 1 hörðu hylki ásamt 1 innöndunartæki.

Pakkning með 30 x 1 hörðu hylki ásamt 1 innöndunartæki og 1 skynjara.

Fjölpakkningar með 15 öskjum, hver með 10 x 1 hörðu hylki ásamt 1 innöndunartæki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar hérlendis.

Markaðaleyfishafi

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

Framleiðandi

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spánn

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Laboratorios Gebro Pharma, S.A.
Tel: +34 93 205 86 86

France

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

Hrvatska

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

Írland

Novartis Írland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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 (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

Leiðbeiningar um notkun Zimbus Breezhaler

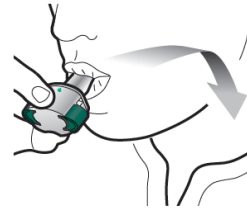
Lesið leiðbeiningar um notkun Zimbus Breezhaler innöndunartækis alveg til enda áður en það er notað.



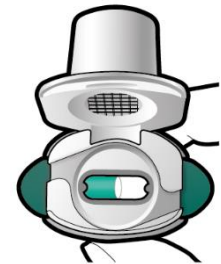
Setjið hylkið í



Gatið og sleppið



Andið djúpt inn



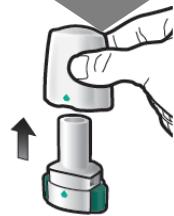
Kannið hvort hylkið sé tómt

1

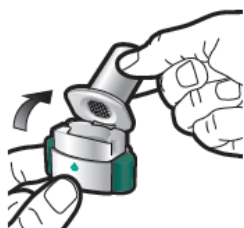
2

3

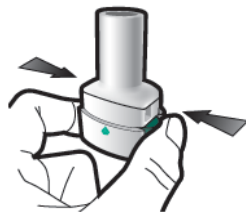
Kanna



Skref 1a:
Dragið hettuna af



Skref 1b:
Opnið innöndunartækið



Skref 2a:
Gatið hylkið einu sinni
Haldið innöndunartækinu uppréttu.
Gatið hylkið með því að þrýsta þétt á báða hliðarhnappana samtímis.

Það á að heyrast smellur þegar hylkið gatast.
Gatið hylkið einungis einu sinni.



Skref 2b:
Sleppið hliðarhnöppunum



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



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

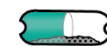


Kannið hvort hylkið sé tómt

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

Ef duft er eftir í hylkinu:

- Lokið innöndunartækinu.
- Endurtakið skref 3a til 3d.



Duft eftir



tómt



Skref 1c:

Hylki fjarlægt

Takið eina þynnuna af þynnuspjaldinu.

Opnið þynnuna og fjarlægið hylkið.

Ekki þrýsta hylkinu í

gegnum þynnuna.

Ekki gleypa hylkið.

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



Skref 3c:

Haldið niðri andanum

Haldið niðri andanum í allt að 5 sekúndur.

Skref 3d:

Hreinsið munninn

Hreinsið munninn með vatni eftir hvern skammt og spýtið.



Fjarlægið tómt hylki

Setjið tóma hylkið í heimilissorpið.

Lokið innöndunartækinu og setjið hettuna aftur á.



Skref 1d:

Hylkið sett í

Aldrei má setja hylki beint ofan í munnstykkið.



Skref 1e:

Lokið

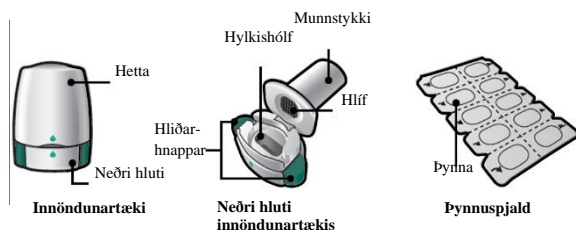
innöndunartækinu

Mikilvægar upplýsingar

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

Pakningin með Zimbus Breezhaler innöndunartæki inniheldur:

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



Algengar spurningar

Af hverju heyrðist ekki hljóð í innöndunartækinu þegar andað var inn?

Verið getur að hylkið sé fast í hylkishólfinu. Ef þetta gerist á að losa hylkið varlega með því að banka á neðri hluta innöndunartækisins. Andið lyfinu aftur inn með því að endurtaka skref 3a til 3d.

Hvað á að gera ef duft er eftir inni í hylkinu?

Ekki hefur verið notað nægilegt magn af lyfinu. Lokið innöndunartækinu og endurtakið skref 3a til 3d.

Hóstað er eftir innöndun – skiptir það máli?

Þetta getur komið fyrir. Ef hylkið er tómt hefur nægilegt magn af lyfinu verið notað.

Örlítill brot af hylkinu finnast á tungunni – skiptir það máli?

Þetta getur komið fyrir. Það er ekki skaðlegt. Líkurnar á að hylkið brotni í lítil brot aukast ef hylkið er gatað oftar en einu sinni.

Hreinsun innöndunartækisins

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

Förgun innöndunartækisins eftir notkun

Farga skal innöndunartækinu eftir að öll hylkin hafa verið notuð. Leitið ráða í apóteki um hvernig farga á lyfjum og innöndunartækjum sem ekki eru lengur í notkun.