

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xoterna Breezhaler 85 μικρογραμμάρια /43 μικρογραμμάρια, κόνις για εισπνοή, σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 143 μικρογραμμάρια μηλεϊνικής ινδακατερόλης ισοδύναμη με 110 μικρογραμμάρια ινδακατερόλης και 63 μικρογραμμάρια βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου ισοδύναμο με 50 μικρογραμμάρια γλυκοπυρρονίου.

Κάθε παρεχόμενη δόση (η δόση που εξέρχεται από το επιστόμιο της συσκευής εισπνοής) περιέχει 110 μικρογραμμάρια μηλεϊνικής ινδακατερόλης ισοδύναμη με 85 μικρογραμμάρια ινδακατερόλης και 54 μικρογραμμάρια βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου ισοδύναμο με 43 μικρογραμμάρια γλυκοπυρρονίου.

### Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε καψάκιο περιέχει 23.5 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για εισπνοή (σκληρό καψάκιο) (κόνις για εισπνοή).

Καψάκια με διαφανές κίτρινο καπάκι και φυσικό διαφανές σώμα που περιέχουν μία λευκή έως σχεδόν λευκή κόνη, με τον κωδικό προϊόντος «IGP110.50» τυπωμένο με μπλε χρώμα κάτω από δύο μπλε ράβδους στο σώμα και το λογότυπο της εταιρείας (<sup>®</sup>) τυπωμένο με μαύρο χρώμα πάνω στο καπάκι.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xoterna Breezhaler ενδείκνυται ως μια βρογχοδιασταλτική θεραπεία συντήρησης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι η εισπνοή του περιεχομένου ενός καψακίου άπαξ ημερησίως, με χρήση της συσκευής εισπνοής Xoterna Breezhaler.

Το Xoterna Breezhaler συστήνεται να χορηγείται την ίδια ώρα της ημέρας κάθε ημέρα. Αν παραληφθεί μία δόση, θα πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατό την ίδια ημέρα. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίδεται η οδηγία να μη λαμβάνουν περισσότερες από μία δόση την ημέρα.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένος πληθυσμός

Το Xoterna Breezhaler μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη συνιστώμενη δόση στους ηλικιωμένους ασθενείς (75 ετών και άνω).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Το Xoterna Breezhaler μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου για την οποία απαιτείται διύλυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν το προσδοκώμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Το Xoterna Breezhaler μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Καθότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την χρήση του Xoterna Breezhaler σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Xoterna Breezhaler στον παιδιατρικό πληθυσμό (κάτω των 18 ετών) στην ένδειξη ΧΑΠ. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xoterna Breezhaler σε παιδιά δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Μόνο για χρήση διά εισπνοής. Τα καψάκια δεν πρέπει να καταπίνονται.

Τα καψάκια πρέπει να χορηγούνται μόνο με χρήση της συσκευής εισπνοής Xoterna Breezhaler (βλ. παράγραφο 6.6). Πρέπει να χρησιμοποιείται η συσκευή εισπνοής που παρέχεται με κάθε νέα συνταγή.

Στους ασθενείς θα πρέπει να δίδονται οδηγίες για το σωστό τρόπο χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος. Ασθενείς οι οποίοι δεν εμφανίζουν βελτίωση στην αναπνοή θα πρέπει να ερωτηθούν εάν καταπίνουν το φαρμακευτικό προϊόν αντί να το εισπνέουν.

Για οδηγίες σχετικά με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το Xoterna Breezhaler δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν άλλους μακράς δράσης β-αδρενεργικούς αγωνιστές ή μακράς δράσης μουσκαρινικούς ανταγωνιστές, δηλαδή παράγοντες που ανήκουν στις φαρμακοθεραπευτικές κατηγορίες στις οποίες ανήκουν και τα συστατικά του Xoterna Breezhaler (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Άσθμα

Το Xoterna Breezhaler δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του άσθματος καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα για αυτή την ένδειξη.

Οι μακράς δράσης β<sub>2</sub>-αδρενεργικοί αγωνιστές πιθανόν να αυξήσουν τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σχετικών με το άσθμα, περιλαμβανομένων θανάτων σχετικών με το άσθμα, όταν χορηγούνται για το άσθμα.

#### Δεν ενδείκνυται για χρήση σε οξείες καταστάσεις

Το Xoterna Breezhaler δεν ενδείκνυται για την αντιμετώπιση οξέων επεισοδίων βρογχόσπασμου.

## Υπερευαισθησία

Άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί μετά την χορήγηση της ινδακατερόλης ή του γλυκοπυρρονίου, οι οποίες είναι οι δραστικές ουσίες του Xoterna Breezhaler. Εάν εμφανισθούν σημεία που να υποδηλώνουν αλλεργικές αντιδράσεις, συγκεκριμένα, αγγειοοίδημα (δυσκολίες στην αναπνοή και την κατάποση, διόγκωση της γλώσσας, των χειλέων και του προσώπου), κνίδωση ή δερματικό εξάνθημα, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να χορηγείται εναλλακτική θεραπεία.

## Παράδοξος βρογχόσπασμος

Η χορήγηση του Xoterna Breezhaler μπορεί να προκαλέσει παράδοξο βρογχόσπασμο ο οποίος ενδέχεται να είναι απειλητικός για τη ζωή. Εάν παρουσιαστεί αυτό, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να χορηγείται εναλλακτική θεραπεία.

## Αντιχολινεργικές επιδράσεις που σχετίζονται με το γλυκοπυρρόνιο

### Γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Δεν διατίθενται δεδομένα για ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας και, ως εκ τούτου, το Xoterna Breezhaler θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα του οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας και να ενημερώνονται για να διακόπτουν τη χρήση του Xoterna Breezhaler σε περίπτωση που εμφανίσουν κάποιο από αυτά τα σημεία ή συμπτώματα.

### Κατακράτηση ούρων

Δεν διατίθενται δεδομένα για ασθενείς με κατακράτηση ούρων και, ως εκ τούτου, το Xoterna Breezhaler θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

## Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία

Μέτρια μέση αύξηση της συνολικής συστηματικής έκθεσης ( $AUC_{last}$ ) στο γλυκοπυρρόνιο έως 1,4 φορές παρατηρήθηκε σε άτομα με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και έως 2,2 φορές σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και νεφροπάθεια τελικού σταδίου. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης κάτω των 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με νεφροπάθεια τελικού σταδίου για την οποία απαιτείται διύλιση, το Xoterna Breezhaler θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν το προσδοκώμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου.

## Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Το Xoterna Breezhaler θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιαγγειακές διαταραχές (στεφανιαία νόσος, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακές αρρυθμίες, υπέρταση).

Οι  $\beta_2$ -αδρενεργικοί αγωνιστές μπορεί να παράγουν κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή επίδραση σε ορισμένους ασθενείς, όπως μετράται με αυξήσεις του σφυγμού, της αρτηριακής πίεσης ή/και συμπτωμάτων. Σε περίπτωση που παρουσιαστούν τέτοιες επιδράσεις με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, ενδέχεται να είναι απαραίτητη η διακοπή της θεραπείας. Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί ότι οι  $\beta_2$ -αδρενεργικοί αγωνιστές παράγουν ηλεκτροκαρδιογραφικές (ΗΚΓ) αλλαγές, όπως επιτεδοποίηση του επάρματος T, παράταση του διαστήματος QT και καταστολή του τμήματος ST, παρά το ότι η κλινική σημασία αυτών των παρατηρήσεων είναι άγνωστη. Επομένως, οι μακράς δράσης  $\beta_2$ -αδρενεργικοί αγωνιστές (LABA) ή τα προϊόντα συνδυασμού που περιέχουν LABA, όπως το Xoterna Breezhaler πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή ή εικαζόμενη παράταση του διαστήματος QT ή που κάνουν θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το διάστημα QT.

Ασθενείς με ασταθή ισχαιμική καρδιακή νόσο, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, αρρυθμία (εξαιρουμένης της χρόνιας σταθερής κοιλιακής μαρμαρυγής), ιστορικό επιμήκους συνδρόμου QT ή των οποίων το QTc (μέθοδος Fridericia) υπέστη επιμήκυνση (>450 ms) είχαν αποκλειστεί από τις κλινικές δοκιμές, και επομένως δεν υπάρχει εμπειρία σε αυτές τις ομάδες ασθενών. Το Xoterna Breezhaler πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτές τις ομάδες ασθενών.

### Υποκαλιαιμία

Οι  $\beta_2$ -αδρενεργικοί αγωνιστές μπορεί να παράγουν σημαντική υποκαλιαιμία σε ορισμένους ασθενείς, η οποία έχει τη δυνατότητα να παράγει ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές επιδράσεις. Η μείωση του καλίου ορού είναι συνήθως παροδική και δεν απαιτείται συμπλήρωμα. Σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, η υποκαλιαιμία μπορεί να ενισχυθεί από υποξία και συγχωρηγούμενη θεραπεία, γεγονός που μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία σε καρδιακές αρρυθμίες (βλ. παράγραφο 4.5).

Κλινικά σημαντικές επιδράσεις υποκαλιαιμίας δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με Xoterna Breezhaler στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση (βλ. παράγραφο 5.1).

### Υπεργλυκαιμία

Εισπνοή υψηλών δόσεων  $\beta_2$ -αδρενεργικών αγωνιστών μπορεί να παράγει αυξήσεις της γλυκόζης πλάσματος. Κατά την έναρξη της θεραπείας με Xoterna Breezhaler, η γλυκόζη πλάσματος θα πρέπει να παρακολουθείται πιο στενά σε διαβητικούς ασθενείς.

Κατά τη διάρκεια μακροχρόνιων κλινικών μελετών, κλινικά αξιοσημείωτες μεταβολές της γλυκόζης αίματος ήταν γενικά συχνότερες σε ασθενείς με Xoterna Breezhaler στη συνιστώμενη δόση (4.9%) σε σχέση με εικονικό φάρμακο (2.7%). Το Xoterna Breezhaler δεν έχει ερευνηθεί σε ασθενείς με ανεπαρκώς ρυθμιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη, επομένως συνιστάται η προσοχή και η απαραίτητη παρακολούθηση σε αυτούς τους ασθενείς.

### Γενικές διαταραχές

Το Xoterna Breezhaler πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραχές σπασμών ή θυρεοτοξίκωση και σε ασθενείς που παρουσιάζουν ασυνήθιστη ανταπόκριση σε  $\beta_2$ -αδρενεργικούς αγωνιστές.

### Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η ταυτόχρονη χορήγηση από του στόματος εισπνεόμενης ινδακατερόλης και γλυκοπυρρονίου, σε συνθήκες σταθερής κατάστασης και για τις δύο δραστικές ουσίες, δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική κανενός εκ των δύο δραστικών ουσιών.

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με το Xoterna Breezhaler. Οι πληροφορίες αναφορικά με την πιθανότητα αλληλεπιδράσεων βασίζονται στην πιθανότητα αλληλεπιδράσεων καθενός από τις δύο δραστικές ουσίες του.

#### Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση

##### Αποκλειστές β-αδρενεργικών υποδοχέων

Οι αποκλειστές β-αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να εξασθενίσουν ή να ανταγωνίζονται τη δράση των β<sub>2</sub>-αδρενεργικών αγωνιστών. Επομένως, το Xoterna Breezhaler δεν θα πρέπει να χορηγείται μαζί με αποκλειστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων (συμπεριλαμβάνονται οφθαλμικές σταγόνες), εκτός εάν υπάρχουν σοβαροί λόγοι για τη χρήση τους. Όταν απαιτείται, θα πρέπει να προτιμώνται καρδιοεκλεκτικοί αποκλειστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων, παρά το ότι θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή.

##### Αντιχολινεργικά

Η συγχορήγηση του Xoterna Breezhaler με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αντιχολινεργικά δεν έχει μελετηθεί και, ως εκ τούτου, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

##### Συμπαθομιμητικά

Η παράλληλη χορήγηση λοιπών συμπαθομιμητικών (μεμονωμένα ή ως μέρος συνδυασμένης θεραπείας) μπορεί να ενισχύσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες της ινδακατερόλης (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Απαιτείται προσοχή στην ταυτόχρονη χρήση

##### Θεραπεία για την υποκαλιαιμία

Η παράλληλη θεραπεία για υποκαλιαιμία με παράγωγα μεθυλοξανθίνης, στεροειδή ή μη καλιοσυντηρητικά διουρητικά μπορεί να ενισχύσει την πιθανή υποκαλιαιμική δράση των β<sub>2</sub>-αδρενεργικών αγωνιστών, επομένως πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Να λαμβάνεται υπόψη κατά την ταυτόχρονη χρήση

##### Αλληλεπιδράσεις που βασίζονται στο μεταβολισμό και μεταφορείς

Αναστολή των βασικών παραγόντων που συντελούν στην κάθαρση ινδακατερόλης, του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) αυξάνει τη συστηματική έκθεση σε ινδακατερόλη μέχρι δύο φορές. Το μέγεθος των αυξήσεων της έκθεσης λόγω αλληλεπιδράσεων δεν θέτει τυχόν θέματα ασφάλειας δεδομένης της εμπειρίας ασφάλειας της θεραπείας με ινδακατερόλη σε κλινικές μελέτες μέχρι ενός έτους σε δόσεις μέχρι δύο φορές τη μέγιστη συνιστώμενη θεραπευτική δόση ινδακατερόλης.

##### Σιμετιδίνη ή άλλοι αναστολείς της μεταφοράς των οργανικών κατιόντων

Σε μία κλινική μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η σιμετιδίνη, ένας αναστολέας της μεταφοράς οργανικών κατιόντων που θεωρείται ότι συντελεί στη νεφρική απέκκριση του γλυκοπυρρονίου, αύξησε την ολική έκθεση (AUC) του γλυκοπυρρονίου κατά 22% και μείωσε τη νεφρική κάθαρση κατά 23%. Με βάση το εύρος αυτών των μεταβολών, δεν αναμένεται καμία κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση όταν το γλυκοπυρρόνιο χορηγείται παράλληλα με σιμετιδίνη ή άλλους αναστολείς της μεταφοράς των οργανικών κατιόντων.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Δεν διατίθενται τα δεδομένα από τη χρήση του Xoterna Breezhaler στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε κλινικά σχετικές εκθέσεις (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η ινδακατερόλη μπορεί να αναστείλει τον τοκετό λόγω χαλαρωτικής δράσης στον λείο μυ της μήτρας. Επομένως, το Xoterna Breezhaler πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο.

## Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ινδακατερόλη, το γλυκοπυρρόνιο και οι μεταβολίτες τους απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά/τοξικολογικά δεδομένα έδειξαν απέκκριση της ινδακατερόλης, του γλυκοπυρρονίου και των μεταβολιτών τους στο μητρικό γάλα των αρουραίων. Η χρήση του Xoterna Breezhaler από γυναίκες που θηλάζουν θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος για τη γυναίκα είναι μεγαλύτερο από το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο (βλ. παράγραφο 5.3).

## Γονιμότητα

Μελέτες αναπαραγωγής και άλλα δεδομένα σε ζώα δεν υποδεικνύουν ανησυχία σχετικά με τη γονιμότητα τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Παρόλα αυτά, η παρουσία ζάλης πιθανό να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η παρουσίαση του προφίλ ασφάλειας βασίζεται στην εμπειρία με το Xoterna Breezhaler και τα επιμέρους δραστικές ουσίες.

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η εμπειρία για την ασφάλεια με το Xoterna Breezhaler προέρχεται από την έκθεση στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση για διάστημα έως 15 μηνών.

Το Xoterna Breezhaler παρουσίασε παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες με εκείνες των επιμέρους συστατικών. Καθώς περιέχει ινδακατερόλη και γλυκοπυρρόνιο, στο συνδυασμό μπορεί να αναμένεται ο τύπος και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με κάθε επιμέρους συστατικό.

Το προφίλ ασφάλειας χαρακτηρίζεται από τα τυπικά αντιχολινεργικά και β-αδρενεργικά συμπτώματα που σχετίζονται με τα επιμέρους συστατικά του συνδυασμού. Άλλες πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το φαρμακευτικό προϊόν (τουλάχιστον 3% των ασθενών για το Xoterna Breezhaler και επίσης μεγαλύτερο από ότι για το εικονικό φάρμακο) ήταν ο βήχας, η ρινοφαρυγγίτιδα και η κεφαλαλγία.

#### Περίληπτικός πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν κατά τις κλινικές δοκιμές και από πηγές μετά την κυκλοφορία παρατίθενται κατά κατηγορία συστήματος οργάνων σύμφωνα με το MedDRA (Πίνακας 1). Μέσα σε κάθε κατηγορία συστήματος οργάνων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα, με πρώτες τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Επιπροσθέτως, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην παρακάτω σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 1** Ανεπιθύμητες ενέργειες

| <b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>                                                   | <b>Κατηγορία συχνότητας</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>                                               |                             |
| Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος                                   | Πολύ συχνές                 |
| Ρινοφαρυγγίτιδα                                                                 | Συχνές                      |
| Ουρολοιμώξη                                                                     | Συχνές                      |
| Παραρρινοκολπίτιδα                                                              | Συχνές                      |
| Ρινίτιδα                                                                        | Συχνές                      |
| <b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>                                 |                             |
| Υπερευαισθησία                                                                  | Συχνές                      |
| Αγγειοοίδημα <sup>2</sup>                                                       | Όχι συχνές                  |
| <b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>                               |                             |
| Υπεργλυκαιμία και σακχαρώδης διαβήτης                                           | Συχνές                      |
| <b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>                                                   |                             |
| Αϋπνία                                                                          | Όχι συχνές                  |
| <b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>                                       |                             |
| Ζάλη                                                                            | Συχνές                      |
| Κεφαλαλγία                                                                      | Συχνές                      |
| Παραισθησία                                                                     | Σπάνιες                     |
| <b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>                                                    |                             |
| Γλαύκωμα <sup>1</sup>                                                           | Όχι συχνές                  |
| <b>Καρδιακές διαταραχές</b>                                                     |                             |
| Ισχαιμική καρδιοπάθεια                                                          | Όχι συχνές                  |
| Κολπική μαρμαρυγή                                                               | Όχι συχνές                  |
| Ταχυκαρδία                                                                      | Όχι συχνές                  |
| Αίσθημα παλμών                                                                  | Όχι συχνές                  |
| <b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b> |                             |
| Βήχας                                                                           | Συχνές                      |
| Στοματοφαρυγγικό άλγος περιλαμβανομένου ερεθισμού του λαιμού                    | Συχνές                      |
| Παράδοξος βρογχόσπασμος                                                         | Όχι συχνές                  |
| Δυσφωνία <sup>2</sup>                                                           | Όχι συχνές                  |
| Επίσταξη                                                                        | Όχι συχνές                  |
| <b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>                                 |                             |
| Δυσπεψία                                                                        | Συχνές                      |
| Τερηδόνα των οδόντων                                                            | Συχνές                      |
| Γαστρεντερίτιδα                                                                 | Όχι συχνές                  |
| Ξηροστομία                                                                      | Όχι συχνές                  |
| <b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>                          |                             |
| Κνησμός/εξάνθημα <sup>2</sup>                                                   | Όχι συχνές                  |
| <b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>         |                             |
| Μυοσκελετικός πόνος                                                             | Όχι συχνές                  |
| Μυϊκός σπασμός                                                                  | Όχι συχνές                  |
| Μυαλγία                                                                         | Όχι συχνές                  |
| Άλγος στα άνω και κάτω άκρα                                                     | Όχι συχνές                  |
| <b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>                             |                             |
| Απόφραξη ουροδόχου κύστης και κατακράτηση ούρων                                 | Συχνές                      |

### Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

|                      |            |
|----------------------|------------|
| Πυρεξία <sup>1</sup> | Συχνές     |
| Θωρακικό άλγος       | Συχνές     |
| Οίδημα περιφερικό    | Όχι συχνές |
| Κόπωση <sup>2</sup>  | Όχι συχνές |

<sup>1</sup> Ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε με το Xoterna Breezhaler αλλά όχι με τα επιμέρους συστατικά.

<sup>2</sup> Αναφορές που ελήφθησαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι συχνότητες υπολογίστηκαν, ωστόσο, με βάση τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο βήχας ήταν συχνός, αλλά συνήθως ήπιας έντασης.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες αναφορικά με κλινικά σχετική υπερδοσολογία με το Xoterna Breezhaler.

Υπερδοσολογία πιθανόν να οδηγήσει σε υπερβολικές επιδράσεις τυπικές των β<sub>2</sub>-αδρενεργικών διεγερτικών παραγόντων, δηλ. ταχυκαρδία, τρόμος, αίσθημα παλμών, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετος, υπνηλία, κοιλιακές αρρυθμίες, μεταβολική οξέωση, υποκαλιαιμία και υπεργλυκαιμία ή πιθανόν να προκαλέσει αντιχολινεργικές επιδράσεις όπως αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (προκαλώντας άλγος, διαταραχές της όρασης ή ερυθρότητα οφθαλμού), επίμονη δυσκοιλιότητα ή δυσκολίες στην ούρηση. Ενδείκνυται υποστηρικτική και συμπτωματική θεραπεία. Σε σοβαρές περιπτώσεις, οι ασθενείς θα πρέπει να νοσηλεύονται. Για την θεραπεία των β<sub>2</sub>-αδρενεργικών επιδράσεων, μπορεί να ληφθεί υπόψη η χρήση καρδιοεκλεκτικών β αποκλειστών, αλλά μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού και με εξαιρετική προσοχή, εφόσον η χρήση αποκλειστών των β-αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να προκαλέσει βρογχόσπασμο.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για ασθένειες απόφραξης αεραγωγών, αδρενεργικά σε συνδυασμό με αντιχολινεργικά, κωδικός ATC: R03AL04

#### Μηχανισμός δράσης

##### Xoterna Breezhaler

Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση της ινδακατερόλης και του γλυκοπυρρόνιου με το Xoterna Breezhaler, παρέχεται πρόσθετη αποτελεσματικότητα λόγω των διαφορετικών μηχανισμών δράσης των επιμέρους συστατικών, οι οποίοι στοχεύουν σε διαφορετικούς υποδοχείς και οδούς προκειμένου να επιτευχθεί χάλαση του λείου μυός. Λόγω της διαφορετικής πυκνότητας των  $\beta_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων και των M3-υποδοχέων στις κεντρικές έναντι των περιφερικών οδών, οι  $\beta_2$ -αγωνιστές θα πρέπει να είναι πιο αποτελεσματικοί όσον αφορά τη χάλαση των περιφερικών αεραγωγών, ενώ μία αντιχολινεργική ένωση μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική στους κεντρικούς αεραγωγούς. Ως εκ τούτου, για βρογχοδιαστολή τόσο των περιφερικών όσο και των κεντρικών αεραγωγών του ανθρώπινου πνεύμονα, μπορεί να είναι επωφελής ένας συνδυασμός  $\beta_2$ -αδρενεργικού αγωνιστή και μουσκαρινικού αγωνιστή.

##### Ινδακατερόλη

Η ινδακατερόλη είναι ένας μακράς δράσης αγωνιστής των  $\beta_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων για άπαξ ημερησίως χορήγηση. Οι φαρμακολογικές δράσεις των αγωνιστών των  $\beta_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων, περιλαμβανομένης της ινδακατερόλης, μπορούν να αποδοθούν, τουλάχιστον εν μέρει, στη διέγερση της ενδοκυττάριας αδενολικής κυκλάσης, του ενζύμου που καταλύει τη μετατροπή της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) σε κυκλική-3', 5'-μονοφωσφορική αδενοσίνη (κυκλικό AMP). Αυξημένα επίπεδα κυκλικής AMP προκαλούν χαλάρωση του βρογχικού λείου μυός. Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η ινδακατερόλη, παρουσιάζει πολλαπλώς μεγαλύτερη αγωνιστική δράση στους  $\beta_2$ -υποδοχείς σε σχέση με τους  $\beta_1$  και  $\beta_3$ -υποδοχείς.

Κατά την εισπνοή, η ινδακατερόλη δρα τοπικά στον πνεύμονα ως βρογχοδιασταλτικό. Η ινδακατερόλη είναι μερικός αγωνιστής στον ανθρώπινο  $\beta_2$ -αδρενεργικό υποδοχέα με νανομοριακή δραστηριότητα.

Παρά το ότι οι  $\beta_2$ -αδρενεργικοί υποδοχείς είναι οι κυρίαρχοι αδρενεργικοί υποδοχείς στον βρογχικό λείο μυ και οι  $\beta_1$ -αδρενεργικοί υποδοχείς είναι οι κυρίαρχοι υποδοχείς στην ανθρώπινη καρδιά, υπάρχουν ακόμη  $\beta_2$ -αδρενεργικοί υποδοχείς στην ανθρώπινη καρδιά, οι οποίοι αποτελούν το 10-50% των συνολικών αδρενεργικών υποδοχέων. Η παρουσία τους στην καρδιά αυξάνει την πιθανότητα ότι ακόμη και άκρως εκλεκτικοί  $\beta_2$ -αδρενεργικοί αγωνιστές μπορεί να έχουν επιδράσεις στην καρδιά.

##### Γλυκοπυρρόνιο

Το γλυκοπυρρόνιο είναι ένας εισπνεόμενος μακράς δράσης ανταγωνιστής του μουσκαρινικού υποδοχέα (αντιχολινεργικό) για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη βρογχοδιασταλτική θεραπεία συντήρησης της ΧΑΠ. Τα παρασυμπαθητικά νεύρα είναι η κύρια βρογχοσυσταλτική νευρική οδός στους αεραγωγούς, και ο χολινεργικός τόνος αποτελεί το βασικό αναστρέψιμο στοιχείο της απόφραξης της ροής του αέρα στη ΧΑΠ. Το γλυκοπυρρόνιο δρα αναστέλλοντας τη βρογχοσυσταλτική δράση της ακετυλοχολίνης στα λεία μυϊκά κύτταρα των αεραγωγών, κι επομένως διαστέλλει τους αεραγωγούς.

Το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο είναι ένας υψηλής συγγένειας ανταγωνιστής του μουσκαρινικού υποδοχέα. Η εκλεκτικότητα για τους ανθρώπινους υποδοχείς M3 έχει καταδειχθεί ότι είναι τουλάχιστον 4 φορές μεγαλύτερη από αυτή για τους ανθρώπινους υποδοχείς M2 χρησιμοποιώντας μελέτες πρόσδεσης ραδιοσημασμένου μορίου.

## Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο συνδυασμός ινδακατερόλης και γλυκοπυρρονίου στο Xoterna Breezhaler επέδειξε ταχεία έναρξη δράσης, εντός 5 λεπτών μετά τη χορήγηση της δόσης. Η επίδραση παραμένει σταθερή καθ' όλο το 24-ωρο μεσοδιάστημα των δόσεων.

Η μέση βρογχοδιασταλτική δράση που διαπιστώθηκε με διαδοχικές μετρήσεις του FEV<sub>1</sub> σε διάστημα 24 ωρών ήταν 320 ml μετά από 26 εβδομάδες θεραπείας. Η επίδραση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για το Xoterna Breezhaler, σε σύγκριση με την ινδακατερόλη, το γλυκοπυρρόνιο ή το τιωτρόπιο μεμονωμένα (διαφορά 110 ml, για κάθε σύγκριση).

Δεν υπήρξαν ενδείξεις ταχείας ανοσοποίησης στην επίδραση του Xoterna Breezhaler με την πάροδο του χρόνου κατά τη σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή τα επιμέρους συστατικά του ως μονοθεραπείες.

### Επίδραση στον καρδιακό ρυθμό

Οι επιδράσεις στον καρδιακό ρυθμό σε υγιείς εθελοντές διερευνήθηκαν μετά από εφάπαξ δόση 4 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη θεραπευτική δόση Xoterna Breezhaler χορηγούμενη σε τέσσερα βήματα ανά μία ώρα και συγκρίθηκαν με τις επιδράσεις του εικονικού φαρμάκου, της ινδακατερόλης, του γλυκοπυρρονίου και της σαλμετερόλης.

Η μεγαλύτερη χρονικά αντιστοιχισμένη αύξηση στον καρδιακό ρυθμό σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν +5,69 bpm (90% CI [2,71, 8,66]), και η μεγαλύτερη μείωση ήταν -2,51 bpm (90% CI [-5,48, 0,47]). Συνολικά, η επίδραση στον καρδιακό ρυθμό με την πάροδο του χρόνου δεν έδειξε σταθερή φαρμακοδυναμική επίδραση του Xoterna Breezhaler.

Διερευνήθηκε ο καρδιακός ρυθμός σε ασθενείς με ΧΑΠ σε υπερθεραπευτικά επίπεδα δόσης. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις του Xoterna Breezhaler στο μέσο καρδιακό ρυθμό σε διάστημα 24 ωρών καθώς και στον καρδιακό ρυθμό που αξιολογήθηκε μετά από 30 λεπτά, 4 ώρες και 24 ώρες.

### Διάστημα QT

Μία διεξοδική μελέτη του διαστήματος QT (TQT) σε υγιείς εθελοντές με υψηλές δόσεις εισπνεόμενης ινδακατερόλης (έως και διπλάσια δόση από τη μέγιστη συνιστώμενη θεραπευτική δόση) δεν έδειξε κλινικά σημαντική επίδραση στο διάστημα QT. Ομοίως, δεν παρατηρήθηκε παράταση του QT με το γλυκοπυρρόνιο σε μία μελέτη TQT μετά από εισπνεόμενη δόση 8 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη θεραπευτική δόση.

Οι επιδράσεις του Xoterna Breezhaler στο διάστημα QTc διερευνήθηκαν σε υγιείς εθελοντές μετά από εισπνοή Xoterna Breezhaler σε δόση έως και 4 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη θεραπευτική δόση χορηγούμενη σε τέσσερα δοσολογικά βήματα ανά μία ώρα. Η μεγαλύτερη χρονικά αντιστοιχισμένη διαφορά έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 4,62 ms (90% CI 0,40, 8,85 ms), και η μεγαλύτερη χρονικά σε αντιστοιχία μείωση ήταν -2,71 ms (90% CI -6,97, 1,54 ms), υποδεικνύοντας ότι το Xoterna Breezhaler δεν είχε σημαντική επίδραση στο διάστημα QT, όπως αναμενόταν μα βάση τις ιδιότητες των συστατικών του.

Σε ασθενείς με ΧΑΠ, οι υπερθεραπευτικές δόσεις μεταξύ 116 μικρογραμμάρια/86 μικρογραμμάρια και 464 μικρογραμμάρια/86 μικρογραμμάρια Xoterna Breezhaler εμφάνισαν μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με αυξήσεις του QTcF έναντι της αρχικής τιμής μεταξύ 30 ms και 60 ms (με εύρος από 16,0% έως 21,6% έναντι 1,9% για το εικονικό φάρμακο), αλλά δεν υπήρχαν αυξήσεις του QTcF >60 ms από την αρχική τιμή. Το υψηλότερο επίπεδο δόσης των 464 μικρογραμμάρια/86 μικρογραμμάρια Xoterna Breezhaler παρουσίασε επίσης μια μεγαλύτερο ποσοστό απόλυτων τιμών QTcF >450 ms (12,2% έναντι 5,7% για το εικονικό φάρμακο).

### Κάλιο ορού και γλυκόζη αίματος

Σε υγιείς εθελοντές, μετά τη χορήγηση Xoterna Breezhaler σε δόση 4 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη θεραπευτική δόση, η επίδραση στο κάλιο ορού ήταν πολύ μικρή (μέγιστη διαφορά – 0,14 mmol/l σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο). Η μέγιστη επίδραση στη γλυκόζη αίματος ήταν 0,67 mmol/l.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης Φάσης III του Xoterna Breezhaler περιελάμβανε έξι μελέτες, στις οποίες εντάχθηκαν πάνω από 8.000 ασθενείς: 1) μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και δραστικό παράγοντα (ινδακατερόλη άπαξ ημερησίως, γλυκοπυρρόνιο άπαξ ημερησίως, ανοικτό τιτρούπιο άπαξ ημερησίως) μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων 2) μία ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα (φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη δις ημερησίως) μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων, 3) μία ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα (γλυκοπυρρόνιο άπαξ ημερησίως, ανοικτό τιτρούπιο άπαξ ημερησίως) μελέτη διάρκειας 64 εβδομάδων, 4) μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων, 5) μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και δραστικό παράγοντα (τιτρούπιο άπαξ ημερησίως) μελέτη αντοχής στην άσκηση, διάρκειας 3 εβδομάδων και 6) μια ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα (φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη δις ημερησίως) μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων.

Σε τέσσερις από αυτές τις μελέτες εντάχθηκαν ασθενείς με κλινική διάγνωση μέτριας έως σοβαρής ΧΑΠ. Στη μελέτη διάρκειας 64 εβδομάδων οι ασθενείς που εντάχθηκαν έπασχαν από σοβαρή έως πολύ σοβαρή ΧΑΠ με ιστορικό  $\geq 1$  ήπιων ή σοβαρών παροξυσμών ΧΑΠ κατά το προηγούμενο έτος. Στη μελέτη ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα διάρκειας 52 εβδομάδων, οι ασθενείς που εντάχθηκαν έπασχαν από ήπια έως πολύ σοβαρή ΧΑΠ με ιστορικό  $\geq 1$  ήπιων ή σοβαρών παροξυσμών ΧΑΠ κατά το προηγούμενο έτος.

### Επιδράσεις στην πνευμονική λειτουργία

Το Xoterna Breezhaler επέδειξε κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στην πνευμονική λειτουργία (όπως μετρήθηκε με το ταχέως εκπνεόμενο όγκο σε ένα δευτερόλεπτο, FEV<sub>1</sub>) σε διάφορες κλινικές μελέτες. Σε μελέτες Φάσης III, η βρογχοδιασταλτική δράση παρατηρήθηκε εντός 5 λεπτών μετά την πρώτη δόση και διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια του 24-ώρου μεσοδιαστήματος των δόσεων μετά την πρώτη δόση. Δεν παρατηρήθηκε εξασθένιση της βρογχοδιασταλτικής δράσης με την άροδο του χρόνου.

Το μέγεθος της επίδρασης εξαρτιόταν από τον βαθμό της αναστρεψιμότητας του περιορισμού της ροής του αέρα στην αρχική τιμή (εξετάστηκε χορηγώντας ένα βραχείας-δράσης ανταγωνιστή του μουσκαρινικού υποδοχέα και ένα βραχείας-δράσης βήτα<sub>2</sub>-αγωνιστή βρογχοδιαστολέα): Οι ασθενείς με χαμηλότερο βαθμό αναστρεψιμότητας από την αρχική τιμή (<5 %) παρουσίασαν γενικά χαμηλότερη βρογχοδιασταλτική ανταπόκριση σε σχέση με ασθενείς με υψηλότερο βαθμό αναστρεψιμότητας από την αρχική τιμή ( $\geq 5$  %). Στις 26 εβδομάδες (κύριο καταληκτικό σημείο), το Xoterna Breezhaler αύξησε τον κατώτατο FEV<sub>1</sub> κατά 80 ml στους ασθενείς (Xoterna Breezhaler n=82; εικονικό φάρμακο n=42) με το χαμηλότερο βαθμό αναστρεψιμότητας (<5 %) (p=0.053) και κατά 220 ml στους ασθενείς (Xoterna Breezhaler n=392, εικονικό φάρμακο n=190) με έναν υψηλότερο βαθμό αναστρεψιμότητας από την αρχική τιμή ( $\geq 5$  %) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (p<0,001).

### Κατώτατος και μέγιστος FEV<sub>1</sub>:

Το Xoterna Breezhaler αύξησε τον κατώτατο FEV<sub>1</sub> μετά τη δόση κατά 200 ml σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο των 26 εβδομάδων (p<0,001) και επέδειξε στατιστικά σημαντικές αυξήσεις συγκριτικά με το θεραπευτικό σκέλη με καθένα από τα επιμέρους συστατικά (ινδακατερόλη και γλυκοπυρρόνιο) καθώς και με το θεραπευτικό σκέλος με τιτρούπιο, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

**Κατώτατος FEV<sub>1</sub> μετά τη δόση (μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων) την ημέρα 1 και την εβδομάδα 26 (κύριο καταληκτικό σημείο)**

| Θεραπευτική διαφορά                   | Ημέρα 1          | Εβδομάδα 26      |
|---------------------------------------|------------------|------------------|
| Xoterna Breezhaler – εικονικό φάρμακο | 190 ml (p<0,001) | 200 ml (p<0,001) |
| Xoterna Breezhaler – ινδακατερόλη     | 80 ml (p<0,001)  | 70 ml (p<0,001)  |
| Xoterna Breezhaler – γλυκοπυρρόνιο    | 80 ml (p<0,001)  | 90 ml (p<0,001)  |
| Xoterna Breezhaler – τιοτρόπιο        | 80 ml (p<0,001)  | 80 ml (p<0,001)  |

Η μέση τιμή του FEV<sub>1</sub> πριν τη δόση (μέσος όρος των τιμών που ελήφθησαν στα 45 και 15 λεπτά πριν από την πρωινή δόση του φαρμάκου της μελέτης) ήταν στατιστικά σημαντική υπέρ του Xoterna Breezhaler την εβδομάδα 26 σε σύγκριση με τη φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη (διαφορά μέσης τιμής ελάχιστων τετραγώνων θεραπείας 100 ml, p<0,001), την εβδομάδα 52 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (διαφορά μέσης τιμής ελάχιστων τετραγώνων θεραπείας 189 ml, p<0,001) και σε όλες τις επισκέψεις έως την εβδομάδα 64 σε σύγκριση με το γλυκοπυρρόνιο (διαφορά μέσης τιμής ελάχιστων τετραγώνων θεραπείας 70-80 ml, p<0,001) και το τιοτρόπιο (διαφορά μέσης τιμής ελάχιστων τετραγώνων θεραπείας 60-80 ml, p<0,001). Κατά την ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα διάρκειας 52 εβδομάδων μελέτη, η μέση τιμή του FEV<sub>1</sub> πριν τη δόση ήταν στατιστικά σημαντική υπέρ του Xoterna Breezhaler σε όλες τις επισκέψεις μέχρι την εβδομάδα 52 σε σύγκριση με τη φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη (διαφορά μέσης τιμής ελάχιστων τετραγώνων θεραπείας 62-86 ml, p<0,001). Κατά την εβδομάδα 26, το Xoterna Breezhaler επέφερε στατιστικά σημαντική βελτίωση του μέγιστου FEV<sub>1</sub> σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στις πρώτες 4 ώρες μετά τη δόση (διαφορά μέσης τιμής ελάχιστων τετραγώνων θεραπείας 330 ml) (p<0,001).

**FEV<sub>1</sub> AUC:**

Το Xoterna Breezhaler αύξησε την AUC<sub>0-12</sub> του FEV<sub>1</sub> μετά τη δόση (κύριο καταληκτικό σημείο) κατά 140 ml στις 26 εβδομάδες (p<0,001) σε σχέση με τη φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη.

**Συμπτωματικές εκβάσεις**

**Αναπνευστική δυσχέρεια:**

Το Xoterna Breezhaler μείωσε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό την αναπνευστική δυσχέρεια όπως αξιολογήθηκε με βάση το Δείκτη Δύσπνοιας Μετάβασης (TDI). Επέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση σύμφωνα με την εστιακή βαθμολογία TDI την εβδομάδα 26 έναντι του εικονικού φαρμάκου (διαφορά μέσης τιμής ελάχιστων τετραγώνων θεραπείας 1,09, p<0,001), του τιοτροπίου (διαφορά μέσης τιμής ελάχιστων τετραγώνων θεραπείας 0,51, p=0,007) και της φλουτικαζόνης/σαλμετερόλης (διαφορά μέσης τιμής ελάχιστων τετραγώνων θεραπείας 0,76, p=0,003). Οι βελτιώσεις έναντι της ινδακατερόλης και του γλυκοπυρρονίου ήταν 0,26 και 0,21, αντίστοιχα.

Ένα στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν Xoterna Breezhaler ανταποκρίθηκαν με βελτίωση κατά 1 βαθμό ή περισσότερο σύμφωνα με την εστιακή βαθμολογία TDI την εβδομάδα 26 έναντι του εικονικού φαρμάκου (68,1% και 57,5% αντίστοιχα, p=0,004). Ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών παρουσίασαν κλινικά σημαντική ανταπόκριση την εβδομάδα 26 με το Xoterna Breezhaler έναντι του τιοτροπίου (68,1% για το Xoterna Breezhaler έναντι 59,2% για το τιοτρόπιο, p=0,016) και της φλουτικαζόνης/σαλμετερόλης (65,1% για το Xoterna Breezhaler έναντι 55,5% για τη φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη, p=0,088).

**Ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία:**

Το Xoterna Breezhaler επέδειξε επίσης στατιστικά σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία, η οποία μετρήθηκε με τη χρήση του Ερωτηματολογίου St. George για το Αναπνευστικό (SGRQ) όπως υποδεικνύεται από τη μείωση στη συνολική βαθμολογία SGRQ στις 26 εβδομάδες έναντι του εικονικού φαρμάκου (διαφορά μέσης τιμής ελάχιστων τετραγώνων θεραπείας -3,01, p=0,002) και του τιοτροπίου (διαφορά μέσης τιμής ελάχιστων τετραγώνων θεραπείας -2,13, p=0,009) και οι μειώσεις έναντι της ινδακατερόλης και του γλυκοπυρρονίου ήταν -1,09 και -1,18 αντίστοιχα. Στις 64 εβδομάδες, η μείωση έναντι του τιοτροπίου ήταν στατιστικά σημαντική (διαφορά μέσης τιμής ελάχιστων τετραγώνων θεραπείας -2,69, p<0,001). Στις 52 εβδομάδες, η μείωση έναντι της φλουτικαζόνης/σαλμετερόλης ήταν στατιστικά σημαντική (διαφορά μέσης τιμής ελάχιστων τετραγώνων θεραπείας -1,3, p=0,003).

Ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν Xoterna Breezhaler ανταποκρίθηκαν με κλινικά σημαντική βελτίωση της βαθμολογίας SGRQ (ορίζεται ως μείωση τουλάχιστον 4 μονάδων από την τιμή αναφοράς) την εβδομάδα 26 έναντι του εικονικού φαρμάκου (63,7% και 56,6% αντίστοιχα,  $p=0,088$ ) και του τιτροπίου (63,7% για το Xoterna Breezhaler έναντι 56,4% για το τιτροπίο,  $p=0,047$ ), την εβδομάδα 64 έναντι του γλυκοπυρρόνιου και του τιτροπίου (57,3% για το Xoterna Breezhaler έναντι 51,8% για το γλυκοπυρρόνιο,  $p=0,055$ , έναντι 50,8% για το τιτροπίο,  $p=0,051$ , αντίστοιχα), και την εβδομάδα 52 έναντι της φλουτικαζόνης/σαλμετερόλης (49,2% για το Xoterna Breezhaler έναντι 43,7% για τη φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη, σχετικός λόγος: 1,30,  $p<0,001$ ).

#### *Καθημερινές δραστηριότητες*

Το Xoterna Breezhaler επέδειξε στατιστικά μεγαλύτερη βελτίωση έναντι του τιτροπίου στο ποσοστό των «ημερών με ικανότητα εκτέλεσης των συνηθισμένων καθημερινών δραστηριοτήτων» σε διάστημα 26 εβδομάδων (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας 8,45%,  $p<0,001$ ). Στην εβδομάδα 64, το Xoterna Breezhaler παρουσίασε αριθμητικές βελτιώσεις έναντι του γλυκοπυρρόνιου (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας 1,95%,  $p=0,175$ ) και στατιστική βελτίωση έναντι του τιτροπίου (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας 4,96%,  $p=0,001$ ).

#### *Παροξυσμοί της ΧΑΠ*

Σε μια μελέτη 64 εβδομάδων, όπου συγκρίθηκε το Xoterna Breezhaler ( $n=729$ ), το γλυκοπυρρόνιο ( $n=739$ ) και το τιτροπίο ( $n=737$ ), το Xoterna Breezhaler μείωσε το ανά έτος ποσοστό των μέτριων ή σοβαρών παροξυσμών της ΧΑΠ κατά 12% έναντι του γλυκοπυρρόνιου ( $p=0,038$ ) και κατά 10% έναντι του τιτροπίου ( $p=0,096$ ). Ο αριθμός των μέτριων ή σοβαρών παροξυσμών της ΧΑΠ ανά έτη θεραπείας ασθενών ήταν ( 0,94 για το Xoterna Breezhaler (812 περιστατικά), 1,07 για το γλυκοπυρρόνιο (900 περιστατικά) και 1,06 για το τιτροπίο (898 περιστατικά). Το Xoterna Breezhaler επίσης μείωσε στατιστικά σημαντικά το ανά έτος ποσοστό όλων των παροξυσμών της ΧΑΠ (ήπιων, μέτρων έως σοβαρών) κατά 15% σε σχέση με το γλυκοπυρρόνιο ( $p=0,001$ ) και κατά 14% σε σύγκριση με το τιτροπίο ( $p=0,002$ ). Ο αριθμός όλων των παροξυσμών της ΧΑΠ/έτος θεραπείας ασθενούς ήταν 3,34 για το Xoterna Breezhaler (2,893 περιστατικά), 3,92 για το γλυκοπυρρόνιο (3,294 περιστατικά) και 3,89 για το τιτροπίο (3,301 περιστατικά).

Σε μια μελέτη 52 εβδομάδων, όπου συγκρίθηκε το Xoterna Breezhaler ( $n=1.675$ ) και η φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη ( $n=1.679$ ), το Xoterna Breezhaler πέτυχε τον πρωταρχικό στόχο της μελέτης που αφορούσε τη μη-κατωτερότητα του ποσοστού όλων των παροξυσμών της ΧΑΠ (ήπιων, μέτριων ή σοβαρών) έναντι της φλουτικαζόνης/σαλμετερόλης. Ο αριθμός όλων των παροξυσμών της ΧΑΠ/έτος θεραπείας ασθενούς ήταν 3,59 για το Xoterna Breezhaler (4.531 περιστατικά) και 4,03 για τη φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη (4.969 περιστατικά). Το Xoterna Breezhaler κατέδειξε περεταίρω ανωτερότητα στη μείωση του ανά έτους ποσοστού όλων των παροξυσμών κατά 11% έναντι της φλουτικαζόνης/σαλμετερόλης ( $p=0,003$ ).

Συγκριτικά με τη φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη, το Xoterna Breezhaler μείωσε το ανά έτος ποσοστό των μέτριων ή σοβαρών παροξυσμών της ΧΑΠ κατά 17% ( $p<0,001$ ) και των σοβαρών παροξυσμών (που απαιτούν εισαγωγή σε νοσοκομείο) κατά 13% (μη στατιστικά σημαντικά,  $p=0,231$ ). Ο αριθμός των μέτριων ή σοβαρών παροξυσμών της ΧΑΠ/έτος θεραπείας ασθενούς ήταν 0,98 για το Xoterna Breezhaler (1.265 περιστατικά) και 1,19 για τη φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη (1.452 περιστατικά). Το Xoterna Breezhaler επιμήκυνε το χρονικό διάστημα μέχρι τον πρώτο μέτριο ή σοβαρό παροξυσμό με μια 22% μείωση του κινδύνου ενός παροξυσμού ( $p<0,001$ ) και επιμήκυνε το χρονικό διάστημα μέχρι τον πρώτο σοβαρό παροξυσμό με μια 19% μείωση του κινδύνου ενός παροξυσμού ( $p=0,046$ ).

Η επίπτωση της πνευμονίας ήταν 3,2% στο σκέλος του Xoterna Breezhaler σε σύγκριση με 4,8% στο σκέλος της φλουτικαζόνης/σαλμετερόλης ( $p=0,017$ ). Το χρονικό διάστημα μέχρι την πρώτη πνευμονία επιμηκύνθηκε με το Xoterna Breezhaler συγκριτικά με τη φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη ( $p=0,013$ ).

Σε μια άλλη μελέτη όπου συγκρίθηκε το Xoterna Breezhaler (n=258) και η φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη (n=264) για 26 εβδομάδες, ο αριθμός των μέτρων ή σοβαρών παροξυσμών ΧΑΠ/ έτος θεραπείας ασθενούς ήταν 0,15 έναντι 0,18 (18 περιστατικά έναντι 22 περιστατικών) αντίστοιχα (p=0,512) και ο αριθμός όλων των παροξυσμών ΧΑΠ/ έτος θεραπείας ασθενούς (ήπιων, μέτρων έως σοβαρών) ήταν 0,72 έναντι 0,94 (86 περιστατικά έναντι 113 περιστατικά) αντίστοιχα (p=0.098).

#### *Χρήση φαρμάκου διάσωσης*

Σε διάστημα 26 εβδομάδων, το Xoterna Breezhaler μείωσε στατιστικά σημαντικά τη χρήση φαρμάκου διάσωσης (σαλβουταμόλη) κατά 0,96 εισπνοές ανά ημέρα (p<0,001) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, κατά 0,54 εισπνοές ανά ημέρα (p <0,001) σε σύγκριση με το τιωτρόπιο και κατά 0,39 εισπνοές ανά ημέρα (p=0,019) σε σύγκριση με φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη. Σε διάστημα 64 εβδομάδων, αυτή η μείωση ήταν 0,76 εισπνοές ανά ημέρα (p<0,001) σε σύγκριση με το τιωτρόπιο. Σε διάστημα 52 εβδομάδων, το Xoterna Breezhaler μείωσε τη χρήση φαρμάκου διάσωσης κατά 0,25 εισπνοές ανά ημέρα σε σύγκριση με φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη (p<0,001).

#### *Αντοχή στην άσκηση*

Το Xoterna Breezhaler, χορηγούμενο το πρωί, μείωσε τη δυναμική υπερδιάταση και βελτίωσε το χρονικό διάστημα διατήρησης της άσκησης από την πρώτη δόση και έπειτα. Την πρώτη ημέρα της θεραπείας, η εισπνεόμενη χωρητικότητα κατά τη σωματική δραστηριότητα βελτιώθηκε σημαντικά (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας 250 ml, p<0,001) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Με την πάροδο τριών εβδομάδων θεραπείας, η βελτίωση της εισπνεόμενης χωρητικότητας με το Xoterna Breezhaler ήταν μεγαλύτερη (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας 320 ml, p<0,001) και ο χρόνος αντοχής στην άσκηση αυξήθηκε (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας 59,5 δευτερόλεπτα, p=0,006) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Xoterna Breezhaler σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

#### Xoterna Breezhaler

Μετά από την εισπνοή του Xoterna Breezhaler, ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων της ινδακατερόλης και του γλυκοπυρρονίου στο πλάσμα ήταν περίπου 15 λεπτά και 5 λεπτά, αντίστοιχα.

Με βάση τα *in vitro* δεδομένα απόδοσης, η δόση της ινδακατερόλης που παρέχεται στον πνεύμονα αναμένεται να είναι παρόμοια για το Xoterna Breezhaler και το προϊόν μονοθεραπείας ινδακατερόλης. Η έκθεση σε ινδακατερόλη σε σταθερή κατάσταση μετά από εισπνοή του Xoterna Breezhaler ήταν είτε παρόμοια είτε ελαφρώς χαμηλότερη από τη συστηματική έκθεση μετά από την εισπνοή προϊόντος μονοθεραπείας με ινδακατερόλη.

Μετά από εισπνοή Xoterna Breezhaler, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ινδακατερόλης έχει υπολογισθεί ότι κυμαίνεται από 61 έως 85% της παρεχόμενης δόσης, και του γλυκοπυρρονίου ήταν περίπου 47% της παρεχόμενης δόσης.

Η έκθεση στο γλυκοπυρρόνιο σε σταθερή κατάσταση μετά από εισπνοή του Xoterna Breezhaler ήταν παρόμοια με τη συστηματική έκθεση μετά από την εισπνοή προϊόντος μονοθεραπείας με γλυκοπυρρόνιο.

### Ινδακατερόλη

Σταθερή κατάσταση συγκεντρώσεων της ινδακατερόλης επιτεύχθηκε μέσα σε 12 έως 15 ημέρες άπαξ ημερησίως χορήγησης. Η μέση αναλογία συσσώρευσης της ινδακατερόλης, δηλ. AUC μέσα στο διάστημα χορήγησης της δόσης των 24 ωρών την ημέρα 14 ή ημέρα 15 σε σχέση με την Ημέρα 1, βρισκόταν στο εύρος από 2,9 έως 3,8 για άπαξ ημερησίως εισπνεόμενες δόσεις μεταξύ 60 μικρογραμμάρια και 480 μικρογραμμάρια (παρεχόμενη δόση).

### Γλυκοπυρρόνιο

Σε ασθενείς με ΧΑΠ, η φαρμακοκινητική σταθερής κατάστασης του γλυκοπυρρονίου επιτεύχθηκε εντός μίας εβδομάδας από την έναρξη της θεραπείας. Η μέση μέγιστη και η μέση κατώτατη συγκέντρωση του γλυκοπυρρονίου στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα άπαξ ημερησίως ήταν 166 πικογραμμάρια/ml και 8 πικογραμμάρια/ml, αντίστοιχα. Η έκθεση στο γλυκοπυρρόνιο σε σταθερή κατάσταση (AUC στη διάρκεια του 24 ώρου μεσοδιαστήματος μεταξύ των δόσεων) ήταν περίπου 1,4- έως 1,7 φορές υψηλότερη από ότι μετά την πρώτη δόση.

### Κατανομή

#### Ινδακατερόλη

Μετά από ενδοφλέβια έγχυση, ο όγκος κατανομής της ινδακατερόλης κατά την διάρκεια της τελικής φάσης αποβολής ήταν 2.557 λίτρα, καταδεικνύοντας εκτεταμένη κατανομή. Η *in vitro* σύνδεση με πρωτεΐνη στον ανθρώπινο ορό και στο πλάσμα ήταν περίπου 95%.

#### Γλυκοπυρρόνιο

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής του γλυκοπυρρονίου σε σταθερή κατάσταση ήταν 83 λίτρα και ο όγκος κατανομής στην τελική φάση ήταν 376 λίτρα. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής στην τελική φάση μετά από εισπνοή ήταν σχεδόν 20 φορές μεγαλύτερος, που αντικατοπτρίζει τη βραδύτερη αποβολή μετά την εισπνοή. Η *in vitro* σύνδεση του γλυκοπυρρονίου με πρωτεΐνη στο ανθρώπινο πλάσμα ήταν 38% ως 41% σε συγκεντρώσεις από 1 έως 10 νανογραμμάρια/ml.

### Βιομετασχηματισμός

#### Ινδακατερόλη

Μετά από χορήγηση από το στόμα ραδιοσημασμένης ινδακατερόλης σε μελέτη ADME (απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός, αποβολή) στον άνθρωπο, η αμετάβλητη ινδακατερόλη ήταν το κύριο συστατικό στον ορό και ευθυνόταν για περίπου το ένα τρίτο της συνολικής σχετιζόμενης με το φάρμακο AUC μέσα σε 24 ώρες. Ένα υδροξυλιωμένο παράγωγο ήταν ο κυρίαρχος μεταβολίτης στον ορό. Φαινολικό Ο-γλυκουρονίδιο της ινδακατερόλης και υδροξυλιωμένη ινδακατερόλη ήταν άλλοι κυρίαρχοι μεταβολίτες. Ένα διαστερομερές του υδροξυλιωμένου παραγώγου, ένα Ν-γλυκουρονίδιο της ινδακατερόλης και τα C- και Ν-αποαλκυλιωμένα παράγωγα ήταν άλλοι μεταβολίτες που αναγνωρίστηκαν.

*In vitro*, η ισομορφή UGT1A1 έχει μεγάλη συνεισφορά στην μεταβολική κάθαρση της ινδακατερόλης. Παρόλα αυτά, όπως διαφάνηκε σε μια κλινική μελέτη σε πληθυσμούς με διαφορετικούς γονότυπους UGT1A1, η συστηματική έκθεση στην ινδακατερόλη δεν επηρεάζεται σημαντικά από τον γονότυπο UGT1A1.

Οξειδωτικοί μεταβολίτες ανιχνεύθηκαν σε επώσεις με ανασυνδυασμένο CYP1A1, CYP2D6 και CYP3A4. Συμπεραίνεται ότι το CYP3A4 είναι το επικρατές ισοένζυμο που ευθύνεται για την υδροξυλίωση της ινδακατερόλης. *In vitro* έρευνες έδειξαν περαιτέρω ότι η ινδακατερόλη είναι υπόστρωμα με χαμηλή συγγένεια για την αντλία εκροής P-gp.

### Γλυκοπυρρόνιο

Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* έδειξαν σταθερές μεταβολικές οδούς για το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο μεταξύ ζώων και ανθρώπων. Παρατηρήθηκε υδροξυλίωση μέσω της οποίας παράγονται διάφοροι μόνο- και δι-υδροξυλιωμένοι μεταβολίτες, καθώς και άμεση υδρόλυση που οδηγεί στο σχηματισμό ενός παραγώγου του καρβοξυλικού οξέος (M9). *In vivo*, το M9 σχηματίζεται από το κλάσμα της δόσης του εισπνεόμενου βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου το οποίο καταπίνεται. Συζεύγματα γλυκουρονιδίου και/ή θειικά συζεύγματα του γλυκοπυρρονίου βρέθηκαν στα ανθρώπινα ούρα μετά από επαναλαμβανόμενες εισπνοές και αντιστοιχούν σε περίπου 3% της παρεχόμενης δόσης.

Πολλαπλά ισοένζυμα του κυτοχρώματος CYP συμβάλλουν στον οξειδωτικό βιομετασχηματισμό του γλυκοπυρρονίου. Η αναστολή ή επαγωγή του μεταβολισμού του γλυκοπυρρονίου είναι απίθανο να οδηγήσει σε σημαντική μεταβολή της συστηματικής έκθεσης στη δραστική ουσία.

*In vitro* μελέτες αναστολής κατέδειξαν ότι το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο δε διαθέτει σημαντική δυνατότητα αναστολής των CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP3A4/5, των μεταφορέων εκροής MDR1, MRP2 ή MXR, και των μεταφορέων πρόσληψης OCT1 ή OCT2. *In vitro* μελέτες επαγωγής ενζύμων δεν κατέδειξαν κλινικά σημαντική επαγωγή με βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο για τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 που δοκιμάσθηκαν, ή για το UGT1A1 και τους μεταφορείς MDR1 και MRP2.

### Αποβολή

#### Ινδακατερόλη

Σε κλινικές μελέτες η ποσότητα της ινδακατερόλης που αποβαλλόταν αμετάβλητη μέσω των ούρων ήταν γενικώς χαμηλότερη του 2,5% της παρεχόμενης δόσης. Η νεφρική κάθαρση της ινδακατερόλης ήταν, κατά μέσο όρο, από 0,46 και 1,2 λίτρα/ώρα. Σε σχέση με την κάθαρση της ινδακατερόλης στον ορό της τάξεως των 23,3 λίτρων/ώρα, είναι εμφανές ότι η νεφρική κάθαρση διαδραματίζει ήσσονα ρόλο (περίπου 2 έως 5% της συστηματικής κάθαρσης) στην αποβολή της συστηματικά διαθέσιμης ινδακατερόλης.

Σε μια μελέτη ADME στον άνθρωπο η ινδακατερόλη, χορηγούμενη από το στόμα, αποβαλλόταν στα ανθρώπινα κόπρανα κυρίως ως αμετάβλητη μητρική ουσία (54% της δόσης) και, σε μικρότερο βαθμό, σαν υδροξυλιωμένοι μεταβολίτες ινδακατερόλης (23% της δόσης).

Οι συγκεντρώσεις της ινδακατερόλης στον ορό μειώθηκαν κατά πολυφασικό τρόπο με τη μέση τελική ημιζωή να κυμαίνεται από 45,5 έως 126 ώρες. Η αποτελεσματική ημιζωή, η οποία υπολογίζεται από τη συσσώρευση της ινδακατερόλης μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση της δόσης, κυμάνθηκε από 40 έως 52 ώρες, γεγονός συνεπές με τον παρατηρούμενο χρόνο έως τη σταθερή κατάσταση που είναι περίπου 12-15 ημέρες.

### Γλυκοπυρρόνιο

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση [<sup>3</sup>H]-σημασμένου βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου, η μέση απέκκριση στα ούρα της ραδιενέργειας σε 48 ώρες ανήλθε σε 85% της δόσης. Ένα επιπλέον 5% της δόσης βρέθηκε στη χολή.

Η νεφρική αποβολή του αρχικού φαρμάκου ανέρχεται σε περίπου 60 έως 70% της ολικής κάθαρσης του συστηματικά διαθέσιμου γλυκοπυρρονίου, ενώ οι διαδικασίες μη-νεφρικής κάθαρσης αντιστοιχούν περίπου στο 30 έως 40%. Η κάθαρση μέσω των χοληφόρων συμβάλει στη μη-νεφρική κάθαρση, αλλά η πλειονότητα της μη-νεφρικής κάθαρσης θεωρείται ότι οφείλεται στο μεταβολισμό.

Η μέση νεφρική κάθαρση του γλυκοπυρρονίου μετά από εισπνοή κυμαίνεται από 17,4 μέχρι 24,4 λίτρα/ώρα. Η ενεργητική σωληναριακή έκκριση συμβάλει στη νεφρική αποβολή του γλυκοπυρρονίου. Έως και 23% της παρεχόμενης δόσης βρέθηκε στα ούρα ως αρχικό φάρμακο.

Οι συγκεντρώσεις του γλυκοπυρρονίου στο πλάσμα μειώθηκαν κατά πολυφασικό τρόπο. Ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής της αποβολής ήταν πολύ μεγαλύτερος μετά την εισπνοή (33 έως 57 ώρες) σε σύγκριση με την ενδοφλέβια (6,2 ώρες) και την από του στόματος (2,8 ώρες) χορήγηση. Το μοντέλο αποβολής υποδηλώνει παρατεταμένη πνευμονική απορρόφηση και/ή μεταφορά του γλυκοπυρρονίου στη συστηματική κυκλοφορία στις 24 ώρες ή και περισσότερο μετά από εισπνοή.

#### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

##### Ινδακατερόλη

Η συστηματική έκθεση στην ινδακατερόλη αυξήθηκε κατά τρόπο ανάλογο της αύξησης (120 μικρογραμμάρια έως 480 μικρογραμμάρια) της δόσης (παρεχόμενη).

##### Γλυκοπυρρόνιο

Σε ασθενείς με ΧΑΠ η συστηματική έκθεση και η ολική απέκκριση του γλυκοπυρρονίου στα ούρα σε φαρμακοκινητική σταθερή κατάσταση αυξήθηκε περίπου ανάλογα με την (παρεχόμενη) δόση στο δοσολογικό εύρος των 44 έως 176 μικρογραμμάρια.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Xoterna Breezhaler

Μία ανάλυση δεδομένων φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με ΧΑΠ μετά από εισπνοή Xoterna Breezhaler δεν κατέδειξε σημαντική επίδραση της ηλικίας, του φύλου και του βάρους (σωματικού χωρίς το λιπώδη ιστό) στη συστηματική έκθεση στην ινδακατερόλη και το γλυκοπυρρόνιο. Το άλιπο σωματικό βάρος (το οποίο είναι συνάρτηση του βάρους και του ύψους) ορίστηκε ως συμμεταβλητή. Παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στη συστηματική έκθεση και το άλιπο σωματικό βάρος (ή το σωματικό βάρος). Ωστόσο, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης λόγω του μεγέθους της μεταβολής ή της προγνωστικής ακρίβειας του αλίπου σωματικού βάρους.

Η κατάσταση αναφορικά με το κάπνισμα και ο αρχικός FEV<sub>1</sub> δεν παρουσίασαν εμφανή επίδραση στη συστηματική έκθεση της ινδακατερόλης και του γλυκοπυρρονίου μετά την εισπνοή Xoterna Breezhaler.

##### Ινδακατερόλη

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξε ότι δεν υπάρχει κλινικά σχετική επίδραση της ηλικίας (ενήλικοι έως 88 ετών), του φύλου, του βάρους (32-168 κιλά) ή της φυλής στη φαρμακοκινητική της ινδακατερόλης. Δεν έδειξε τυχόν διαφορά ανάμεσα σε εθνικές υποομάδες σε αυτόν τον πληθυσμό.

##### Γλυκοπυρρόνιο

Ανάλυση δεδομένων φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με ΧΑΠ, προσδιόρισε το σωματικό βάρος και την ηλικία ως παράγοντες που συμβάλλουν στη διακύμανση της συστηματικής έκθεσης ανάμεσα στους ασθενείς. Το γλυκοπυρρόνιο στην συνιστώμενη δόση μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε όλες τις ομάδες ηλικίας και σωματικού βάρους.

Το φύλο, το καθεστώς καπνίσματος και η αρχική μέτρηση του FEV<sub>1</sub> δεν είχαν εμφανή επίδραση στη συστηματική έκθεση.

#### Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

##### Xoterna Breezhaler:

Με βάση τα κλινικά φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά των επιμέρους μονοθεραπειών, το Xoterna Breezhaler μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

**Ινδακατερόλη:**

Ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν παρουσίασαν σχετικές μεταβολές της  $C_{max}$  ή της AUC της ινδακατερόλης, ούτε διέφερε η σύνδεση με πρωτεΐνες ανάμεσα σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και τις υγιείς ομάδες ελέγχου. Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

**Γλυκοπυρρόνιο:**

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το γλυκοπυρρόνιο αποβάλλεται κυρίως από τη συστηματική κυκλοφορία μέσω της νεφρικής απέκκρισης. Η μείωση του ηπατικού μεταβολισμού του γλυκοπυρρόνιου δε θεωρείται ότι οδηγεί σε κλινικά σημαντική αύξηση της συστηματικής έκθεσης.

#### Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

**Xoterna Breezhaler:**

Με βάση τα κλινικά φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά των επιμέρους μονοθεραπειών, το Xoterna Breezhaler μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου για την οποία απαιτείται δύλιση, το Xoterna Breezhaler θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν το προσδοκώμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου.

**Ινδακατερόλη:**

Λόγω της πολύ χαμηλής συμβολής της ουρικής οδού στην ολική αποβολή της ινδακατερόλης από τον οργανισμό, δεν πραγματοποιήθηκε μελέτη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

**Γλυκοπυρρόνιο:**

Η νεφρική δυσλειτουργία επηρεάζει τη συστηματική έκθεση του βρωμιούχου γλυκοπυρρόνιου.

Παρατηρήθηκε μέτρια μέση αύξηση της συνολικής συστηματικής έκθεσης ( $AUC_{last}$ ) έως 1,4 φορές σε άτομα με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και έως 2,2 φορές σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και νεφροπάθεια τελικού σταδίου. Σε ασθενείς με ΧΑΠ με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης,  $eGFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη συνιστώμενη δόση.

#### Εθνικότητα

**Xoterna Breezhaler:**

Δεν παρατηρήθηκαν μείζονες διαφορές στη συνολική συστηματική έκθεση (AUC) και για τις δύο ενώσεις μεταξύ Ιαπώνων και Καυκάσιων ασθενών. Δεν διατίθενται επαρκή φαρμακοκινητικά δεδομένα για άλλες εθνικότητες ή φυλές.

**Ινδακατερόλη:**

Δεν διαπιστώθηκε διαφορά ανάμεσα σε υποομάδες διαφόρων εθνικοτήτων. Διατίθεται περιορισμένη εμπειρία αναφορικά με τη θεραπεία στο μαύρο πληθυσμό.

**Γλυκοπυρρόνιο:**

Δεν παρατηρήθηκαν μείζονες διαφορές στη συνολική συστηματική έκθεση (AUC) μεταξύ των Ιαπώνων και Καυκάσιων ασθενών. Διατίθενται ανεπαρκή φαρμακοκινητικά δεδομένα για άλλες εθνικότητες ή φυλές.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Xoterna Breezhaler

Στις προκλινικές μελέτες συμπεριλαμβάνονται *in vitro* και *in vivo* αξιολογήσεις φαρμακολογικής ασφάλειας, μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων εισπνεόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους, καθώς και μία μελέτη εισπνοών για την εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αρουραίους.

Αυξημένος καρδιακός ρυθμός ήταν εμφανής σε σκύλους σε όλες τις δόσεις του Xoterna Breezhaler και της μονοθεραπείας με κάθε επιμέρους συστατικό. Οι επιδράσεις του Xoterna Breezhaler στον καρδιακό ρυθμό ήταν αυξημένες σε ένταση και διάρκεια σε σχέση με τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν με κάθε συστατικό μεμονωμένα, γεγονός που υποδεικνύει αθροιστική ανταπόκριση. Επίσης, εμφανίστηκε βράχυνση των διαστημάτων στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Η ινδακατερόλη χορηγούμενη σε σκύλους μεμονωμένα ή στο Xoterna Breezhaler σχετίστηκε με παρόμοια επίπτωση και βαρύτητα μυοκαρδιακών αλλοιώσεων. Οι συστηματικές εκθέσεις (AUC) στα επίπεδα χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) για μυοκαρδιακές αλλοιώσεις ήταν 64 και 59 φορές μεγαλύτερες από ότι στον άνθρωπο για κάθε συστατικό, αντίστοιχα.

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο κύημα ή στο έμβρυο σε οποιοδήποτε επίπεδο δόσης του Xoterna Breezhaler κατά τη διάρκεια μίας μελέτης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους. Οι συστηματικές εκθέσεις (AUC) στα επίπεδα χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) ήταν 79 και 126 φορές υψηλότερες από ότι στον άνθρωπο για την ινδακατερόλη και το γλυκοπυρρόνιο, αντίστοιχα.

### Ινδακατερόλη

Στις επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα που μπορούν να αποδοθούν στις β<sub>2</sub>-αγωνιστικές ιδιότητες της ινδακατερόλης συμπεριλαμβανόταν η ταχυκαρδία, αρρυθμίες και μυοκαρδιακές αλλοιώσεις στο σκύλο. Ήπια ευερεθιστότητα της ρινικής κοιλότητας και του λάρυγγα διαπιστώθηκε σε τρωκτικά. Όλα αυτά τα ευρήματα παρουσιάστηκαν σε εκθέσεις επαρκώς μεγαλύτερες από εκείνες που αναμένονται στον άνθρωπο.

Παρά το ότι η ινδακατερόλη δεν επηρέασε τη γενική αναπαραγωγική ικανότητα σε μια μελέτη γονιμότητας στον αρουραίο, παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό εγκύων του F<sub>1</sub> στην περί- και προ-αναπτυξιακή μελέτη αρουραίων σε έκθεση σε ινδακατερόλη 14 φορές μεγαλύτερη από ότι στους ανθρώπους. Η ινδακατερόλη και οι μεταβολίτες της μεταφέρονταν γρήγορα στο μητρικό γάλα των αρουραίων. Η ινδακατερόλη δεν ήταν εμβρυοτοξική ή τερατογόνος στον αρουραίο ή το κουνέλι.

Μελέτες γονιδοτοξικότητας δεν αποκάλυψαν μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο δράση. Η καρκινογένεση εκτιμήθηκε σε μία μελέτη διάρκειας δύο ετών με αρουραίους καθώς και σε μία μελέτη διάρκειας έξι μηνών με διαγονιδιακούς ποντικούς. Αυξημένες επιπτώσεις καλοήθους λειομνώματος της ωοθήκης και εστιακής υπερπλασίας του λείου μυός της ωοθήκης στον αρουραίο ήταν συνεπείς με παρόμοια ευρήματα που αναφέρονται για άλλους β<sub>2</sub>-αδρενεργικούς αγωνιστές. Δεν διαπιστώθηκαν στοιχεία καρκινογένεσης στον ποντικό. Συστηματικές εκθέσεις (AUC) στον αρουραίο και τον ποντικό στα επίπεδα χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτές τις μελέτες ήταν υψηλότερες κατά τουλάχιστον 7 και 49 φορές σε σχέση με τον άνθρωπο υπό θεραπεία με ινδακατερόλη άπαξ ημερησίως στη μέγιστη συνιστώμενη θεραπευτική δόση.

### Γλυκοπυρρόνιο

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στις ιδιότητες του βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου ως ανταγωνιστή του μουςκαρινικού υποδοχέα συμπεριλαμβάνονται η ήπια έως μέτρια αύξηση της καρδιακής συχνότητας σε σκύλους, η θολερότητα του φακού σε αρουραίους και οι αναστρέψιμες μεταβολές που σχετίζονται με μειωμένες αδενικές εκκρίσεις σε αρουραίους και σκύλους. Ήπια ευερεθιστότητα ή μεταβολές προσαρμογής στην αναπνευστική οδό παρατηρήθηκαν σε αρουραίους. Όλα αυτά τα ευρήματα παρουσιάστηκαν σε εκθέσεις επαρκώς μεγαλύτερες από εκείνες που αναμένονται στον άνθρωπο.

Το γλυκοπυρρόνιο δεν είχε τερατογόνο δράση σε αρουραίους ή σε κουνέλια μετά τη χορήγηση διά εισπνοής. Η γονιμότητα και η προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη δεν επηρεάστηκαν σε αρουραίους. Το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο και οι μεταβολίτες του, δε διέσχισαν σημαντικά το φραγμό του πλακούντα σε ποντίκια, κουνέλια και σκύλους σε κατάσταση εγκυμοσύνης. Το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο (συμπεριλαμβανομένων των μεταβολιτών του) εκκρίνεται στο μητρικό γάλα θηλαζόντων αρουραίων και ανέρχεται σε έως 10 φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις στο γάλα από ότι στο αίμα της μητέρας.

Μελέτες γονοτοξικότητας δεν αποκάλυψαν μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο δράση για το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο. Μελέτες καρκινογένεσης σε διαγονιδιακά ποντίκια με από του στόματος χορήγηση και σε αρουραίους με χορήγηση διά εισπνοής δεν κατέδειξαν καρκινογένεση για συστηματικές εκθέσεις (AUC) κατά περίπου 53 φορές υψηλότερες στα ποντίκια και κατά 75 φορές υψηλότερες στους αρουραίους σε σχέση με τη μέγιστη συνιστώμενη άπαξ ημερησίως δόση στον άνθρωπο.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενο του καψακίου

Λακτόζη μονοϋδρική  
Μαγνήσιο στεατικό

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

Η συσκευή εισπνοής σε κάθε συσκευασία πρέπει να απορρίπτεται αφότου έχουν χρησιμοποιηθεί όλα τα καψάκια της συσκευασίας.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Τα καψάκια πρέπει πάντοτε να φυλάσσονται στην αρχική κυψέλη, για να προστατεύονται από την υγρασία και να αφαιρούνται μόνο αμέσως πριν από τη χρήση.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το στέλεχος και το πόμα της συσκευής εισπνοής κατασκευάζονται από ακρυλονιτρικό βουταδιενικό στυρένιο, τα πλήκτρα εξώθησης κατασκευάζονται από μεθυλικό μεθακρυλικό ακρυλονιτρικό βουταδιενικό στυρένιο. Οι βελόνες και τα ελατήρια κατασκευάζονται από ανοξείδωτο χάλυβα.

Διάρτητη κυψέλη μονάδας δόσης από PA/Alu/PVC - Alu. Κάθε κυψέλη περιέχει είτε 6 είτε 10 σκληρά καψάκια.

Μονή συσκευασία που περιέχει 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 ή 90x1 σκληρά καψάκια, με 1 συσκευή εισπνοής.

Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 150 (15 συσκευασίες των 10x1) σκληρά καψάκια και 15 συσκευές εισπνοής.

Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 96 (4 συσκευασίες των 24x1) σκληρά καψάκια και 4 συσκευές εισπνοής.

Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 150 (25 συσκευασίες των 6x1) σκληρά καψάκια και 25 συσκευές εισπνοής.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

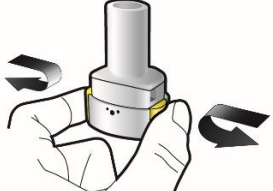
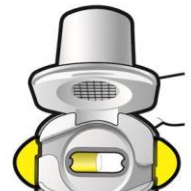
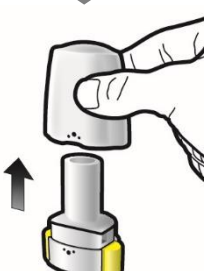
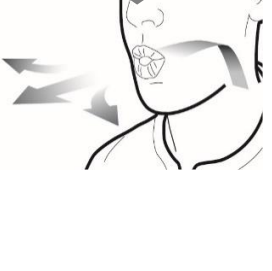
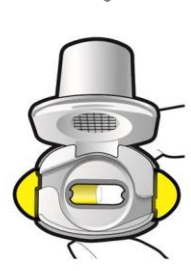
## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

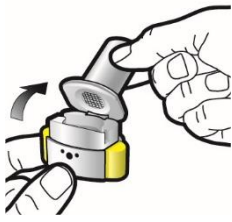
Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η συσκευή εισπνοής που παρέχεται με κάθε νέα συνταγή. Η συσκευή εισπνοής σε κάθε συσκευασία πρέπει να απορρίπτεται αφού έχουν χρησιμοποιηθεί όλα τα καψάκια της συσκευασίας.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Διαβάστε τις πλήρεις **Οδηγίες Χρήσης** πριν να χρησιμοποιήσετε το Xoterna Breezhaler.

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                 |                                                                                      |                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |                                                                                               |   |                                               |
| <b>Εισάγετε</b>                                                                     | <b>Τρυπήστε και αφήστε</b>                                                                                                                                                      | <b>Εισπνεύστε βαθιά</b>                                                              | <b>Ελέγξτε ότι το καψάκιο είναι άδειο</b>                                                                                         |
| <b>1</b>                                                                            | <b>2</b>                                                                                                                                                                        | <b>3</b>                                                                             | <b>Έλεγχος</b>                                                                                                                    |
|  |                                                                                              |  |                                              |
| <b>Βήμα 1α:</b><br><b>Αφαιρέστε το πώμα</b>                                         | <b>Βήμα 2α:</b><br><b>Τρυπήστε το καψάκιο μία φορά.</b><br>Κρατήστε τη συσκευή εισπνοής σε όρθια θέση. Τρυπήστε το καψάκιο πιέζοντας σταθερά τα δύο πλευρικά πλήκτρα συγχρόνως. | <b>Βήμα 3α:</b><br><b>Εκπνεύστε εντελώς.</b><br><u>Μη φουσήξετε στο επιστόμιο.</u>   | <b>Ελέγξτε ότι το καψάκιο είναι άδειο</b><br>Ανοίξτε τη συσκευή εισπνοής για να δείτε εάν έχει απομείνει τυχόν κόνις στο καψάκιο. |



**Βήμα 1β:**  
**Ανοίξτε τη συσκευή εισπνοής**

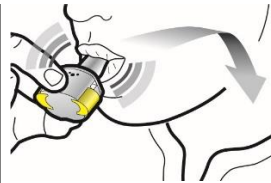


**Βήμα 1γ:**  
**Αφαιρέστε το καψάκιο:**  
Αφαιρέστε μία από τις κυψέλες από την κάρτα κυψελών.  
Αποκολλήστε την προστατευτική επένδυση και αφαιρέστε το καψάκιο.  
Μη σπρώχνετε το καψάκιο μέσω του φύλλου αλουμινίου. Μη καταπίνετε το καψάκιο.

Θα πρέπει να ακούσετε έναν θόρυβο καθώς διατρύπεται το καψάκιο. Τρυπήστε το καψάκιο μόνο μία φορά.



**Βήμα 2β:**  
**Αφήστε τα πλευρικά πλήκτρα.**



**Βήμα 3β:**  
**Εισπνεύστε το φάρμακο βαθιά**  
Κρατήστε τη συσκευή εισπνοής, όπως φαίνεται στην εικόνα. Τοποθετήστε το επιστόμιο στο στόμα σας και κλείστε σφιχτά τα χείλη σας γύρω του. Μην πιέζετε τα πλευρικά πλήκτρα.  
Εισπνεύστε γρήγορα και όσο βαθιά μπορείτε. Καθώς εισπνέετε θα ακούτε ένα θόρυβο στροβιλισμού. Μπορεί να αισθανθείτε τη γεύση του φαρμάκου καθώς εισπνέετε.



**Βήμα 3γ:**  
**Κρατήστε την αναπνοή**  
Κρατήστε την αναπνοή σας για 5 δευτερόλεπτα.

Εάν έχει απομείνει κόνις στο καψάκιο:

- Κλείστε τη συσκευή εισπνοής.
- Επαναλάβετε τα βήματα 3α έως 3γ.



**Κόνις που απομένει**



**Άδειο**



**Αφαιρέστε το άδειο καψάκιο**  
Τοποθετήστε το άδειο καψάκιο στα οικιακά απορρίμματα. Κλείστε τη συσκευή εισπνοής και επανατοποθετήστε το πόμα.



Βήμα 1δ:

**Εισάγετε το καψάκιο:**

Μην τοποθετείτε ποτέ ένα καψάκιο απευθείας στο επιστόμιο.



Βήμα 1ε:

**Κλείστε τη συσκευή εισπνοής**

**Σημαντικές Πληροφορίες**

- Τα καψάκια Xoterna Breezhaler πρέπει πάντοτε να φυλάσσονται στην κυψέλη και να αφαιρούνται μόνο αμέσως πριν από τη χρήση.
- Μην σπρώχνετε το καψάκιο μέσω του φύλλου αλουμινίου για να το αφαιρέσετε από την κυψέλη.
- Μην καταπίνετε το καψάκιο.
- Μη χρησιμοποιείτε καψάκια Xoterna Breezhaler με οποιαδήποτε άλλη συσκευή εισπνοής.
- Μη χρησιμοποιείτε τη συσκευή εισπνοής Xoterna Breezhaler για να πάρετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο σε καψάκιο.
- Μην τοποθετείτε ποτέ ένα καψάκιο απευθείας στο στόμα σας ή στο επιστόμιο της συσκευής εισπνοής.
- Μην πιέζετε τα πλευρικά πλήκτρα για περισσότερες από μία φορές.
- Μην φυσήξετε στο επιστόμιο.
- Μην πιέζετε τα πλευρικά πλήκτρα καθώς εισπνέετε από το επιστόμιο.
- Μην χειρίζεστε τα καψάκια με υγρά χέρια.
- Ποτέ μην πλένετε τη συσκευή εισπνοής με νερό.

Η συσκευασία σας Xoterna Breezhaler Inhaler περιέχει:

- Μία συσκευή εισπνοής Xoterna Breezhaler
- Μία ή περισσότερες κυψέλες, όπου η καθεμία περιέχει είτε 6 είτε 10 καψάκια Xoterna Breezhaler προς χρήση στη συσκευή εισπνοής



## Συνήθεις Ερωτήσεις

### Γιατί η συσκευή εισπνοής δεν έκανε κάποιο θόρυβο κατά την εισπνοή;

Το καψάκιο ενδέχεται να έχει κολλήσει στο θάλαμο του καψακίου. Εάν συμβεί αυτό χαλαρώστε προσεκτικά το καψάκιο χτυπώντας απαλά τη βάση της συσκευής εισπνοής. Εισπνεύστε πάλι το φάρμακο επαναλαμβάνοντας τα βήματα 3α έως 3γ.

### Τι να κάνω εάν έχει απομείνει κόνις στο καψάκιο;

Δεν έχετε λάβει αρκετό από το φάρμακο σας. Κλείστε τη συσκευή εισπνοής και επαναλάβετε τα βήματα 3α έως 3γ.

### Έχω βήξι μετά την εισπνοή – έχει σημασία αυτό;

Αυτό μπορεί να συμβεί. Εφόσον το καψάκιο είναι άδειο έχετε λάβει αρκετό φάρμακο.

### Αισθάνθηκα μικρά τεμάχια πάνω στη γλώσσα μου – έχει σημασία αυτό;

Αυτό μπορεί να συμβεί. Δεν είναι επιβλαβές. Οι πιθανότητες θρυμματισμού του καψακίου θα είναι αυξημένες εάν το καψάκιο τρυπηθεί περισσότερες από μία φορές.

## Καθαρισμός της συσκευής εισπνοής

Σκουπίστε το επιστόμιο μέσα και έξω με ένα καθαρό, στεγνό πανί χωρίς χνούδια, ώστε να αφαιρέσετε τυχόν κατάλοιπα κόνεως. Διατηρείτε τη συσκευή εισπνοής στεγνή. Ποτέ μην πλένετε τη συσκευή εισπνοής με νερό.

## Απορρίψη της συσκευής εισπνοής μετά τη χρήση

Η συσκευή εισπνοής σε κάθε συσκευασία πρέπει να απορρίπτεται αφότου έχουν χρησιμοποιηθεί όλα τα καψάκια της συσκευασίας. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να απορρίψετε τα φάρμακα και τις συσκευές εισπνοής που δε χρειάζονται πια.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/863/001-008

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Σεπτεμβρίου 2013  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Μαΐου 2018

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Νυρεμβέργη  
Γερμανία

Novartis Farmacéutica SA  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Βαρκελώνη  
Ισπανία

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Νυρεμβέργη  
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Xoterna Breezhaler 85 μικρογραμμάρια/43 μικρογραμμάρια κόνις για εισπνοή, σκληρά καψάκια  
ινδακατερόλη/γλυκοπυρρόνιο

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει 110 μικρογραμμάρια ινδακατερόλης και 50 μικρογραμμάρια γλυκοπυρρόνιου.  
Η ποσότητα της ινδακατερόλης και του γλυκοπυρρόνιου που εισπνέεται  
είναι 85 μικρογραμμάρια (ισοδύναμη με 110 μικρογραμμάρια ινδακατερόλης μηλεϊνικής) και  
43 μικρογραμμάρια (ισοδύναμο με 54 μικρογραμμάρια γλυκοπυρρόνιου βρωμιούχου), αντίστοιχα.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης: λακτόζη και μαγνήσιο στεατικό.  
Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για εισπνοή, σκληρό καψάκιο

6 x 1 καψάκια + 1 συσκευή εισπνοής  
10 x 1 καψάκια + 1 συσκευή εισπνοής  
12 x 1 καψάκια + 1 συσκευή εισπνοής  
30 x 1 καψάκια + 1 συσκευή εισπνοής  
90 x 1 καψάκια + 1 συσκευή εισπνοής

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Προς χρήση μόνο με τη συσκευή εισπνοής που παρέχεται στη συσκευασία.  
Μην καταπίνετε τα καψάκια.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Χρήση διά εισπνοής  
Θεραπεία για 90 ημέρες [90 x 1 καψάκια + 1 συσκευή εισπνοής μόνο].

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ****ΛΗΞΗ**

Η συσκευή εισπνοής σε κάθε συσκευασία πρέπει να απορρίπτεται αφότου έχουν χρησιμοποιηθεί όλα τα καψάκια της συσκευασίας.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε τα καψάκια στην αρχική κυψέλη για να προστατεύονται από την υγρασία και μην τα αφαιρείτε παρά μόνο αμέσως πριν τη χρήση.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/863/001  
EU/1/13/863/007  
EU/1/13/863/002  
EU/1/13/863/003  
EU/1/13/863/004

6 καψάκια + 1 συσκευή εισπνοής  
10 καψάκια + 1 συσκευή εισπνοής  
12 καψάκια + 1 συσκευή εισπνοής  
30 καψάκια + 1 συσκευή εισπνοής  
90 καψάκια + 1 συσκευή εισπνοής

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Xoterna Breezhaler

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ  
(ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ ΤΟ ΜΠΛΕ ΚΟΥΤΙ)****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Xoterna Breezhaler 85 μικρογραμμάρια/43 μικρογραμμάρια κόνις για εισπνοή, σκληρά καψάκια  
ινδακατερόλη/γλυκοπυρρόνιο

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει 110 μικρογραμμάρια ινδακατερόλης και 50 μικρογραμμάρια γλυκοπυρρόνιου.  
Η ποσότητα της ινδακατερόλης και του γλυκοπυρρόνιου που εισπνέεται  
είναι 85 μικρογραμμάρια (ισοδύναμη με 110 μικρογραμμάρια ινδακατερόλης μηλεϊνικής) και  
43 μικρογραμμάρια (ισοδύναμο με 54 μικρογραμμάρια γλυκοπυρρόνιου βρωμιούχου), αντίστοιχα.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης: λακτόζη και μαγνήσιο στεατικό.  
Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για εισπνοή, σκληρό καψάκιο

Πολυσυσκευασία: 96 (4 συσκευασίες των 24 x 1) καψάκια + 4 συσκευές εισπνοής.  
Πολυσυσκευασία: 150 (15 συσκευασίες των 10 x 1) καψάκια + 15 συσκευές εισπνοής.  
Πολυσυσκευασία: 150 (25 συσκευασίες των 6 x 1) καψάκια + 25 συσκευές εισπνοής.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Προς χρήση μόνο με τη συσκευή εισπνοής που παρέχεται στη συσκευασία.  
Μην καταπίνετε τα καψάκια.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Χρήση διά εισπνοής

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ****ΛΗΞΗ**

Η συσκευή εισπνοής κάθε συσκευασίας πρέπει να απορρίπτεται αφότου έχουν χρησιμοποιηθεί όλα τα καψάκια της συσκευασίας.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε τα καψάκια στην αρχική κυψέλη για να προστατεύονται από την υγρασία και μην τα αφαιρείτε παρά μόνο αμέσως πριν τη χρήση.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/863/005

Πολυσυσκευασία που περιέχει 4 συσκευασίες (η καθεμιά περιέχει 24 καψάκια + 1 συσκευή εισπνοής).

EU/1/13/863/008

Πολυσυσκευασία που περιέχει 15 συσκευασίες (η καθεμιά περιέχει 10 καψάκια + 1 συσκευή εισπνοής).

EU/1/13/863/006

Πολυσυσκευασία που περιέχει 25 συσκευασίες (η καθεμιά περιέχει 6 καψάκια + 1 συσκευή εισπνοής).

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Xoterna Breezhaler

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΧΩΡΙΣ ΜΠΛΕ ΚΟΥΤΙ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Xoterna Breezhaler 85 μικρογραμμάρια/43 μικρογραμμάρια κόνις για εισπνοή, σκληρά καψάκια  
ινδακατερόλη/γλυκοπυρρόνιο

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει 110 μικρογραμμάρια ινδακατερόλης και 50 μικρογραμμάρια γλυκοπυρρόνιου.  
Η ποσότητα της ινδακατερόλης και του γλυκοπυρρόνιου που εισπνέεται  
είναι 85 μικρογραμμάρια (ισοδύναμη με 110 μικρογραμμάρια ινδακατερόλης μηλεϊνικής) και  
43 μικρογραμμάρια (ισοδύναμο με 54 μικρογραμμάρια γλυκοπυρρόνιου βρωμιούχου), αντίστοιχα.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης: λακτόζη και μαγνήσιο στεατικό.  
Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για εισπνοή, σκληρό καψάκιο

24 x 1 καψάκια + 1 συσκευή εισπνοής. Στοιχείο μιας πολυσυσκευασίας. Να μην πωλούνται χωριστά.  
10 x 1 καψάκια + 1 συσκευή εισπνοής. Στοιχείο μιας πολυσυσκευασίας. Να μην πωλείται χωριστά.  
6 x 1 καψάκια + 1 συσκευή εισπνοής. Στοιχείο μιας πολυσυσκευασίας. Να μην πωλούνται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Προς χρήση μόνο με τη συσκευή εισπνοής που παρέχεται στη συσκευασία.  
Μην καταπίνετε τα καψάκια.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Χρήση διά εισπνοής

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ****ΛΗΞΗ**

Η συσκευή εισπνοής σε κάθε συσκευασία πρέπει να απορρίπτεται αφότου έχουν χρησιμοποιηθεί όλα τα καψάκια της συσκευασίας.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε τα καψάκια στην αρχική κυψέλη για να προστατεύονται από την υγρασία και μην τα αφαιρείτε παρά μόνο αμέσως πριν τη χρήση.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/863/005

Πολυσυσκευασία που περιέχει 4 συσκευασίες (24 καψάκια + 1 συσκευή εισπνοής).

EU/1/13/863/008

Πολυσυσκευασία που περιέχει 15 συσκευασίες (10 καψάκια + 1 συσκευή εισπνοής).

EU/1/13/863/006

Πολυσυσκευασία που περιέχει 25 συσκευασίες (6 καψάκια + 1 συσκευή εισπνοής).

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Xoterna Breezhaler

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΑΠΑΚΙ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΧΑΡΤΙΝΟΥ ΠΕΡΙΕΚΤΗ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΜΟΝΑΔΩΝ ΚΑΙ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ ΧΑΡΤΙΝΟΥ ΠΕΡΙΕΚΤΗ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ**

**1. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

- 1 Εισάγετε
  - 2 Τρυπήστε και αφήστε
  - 3 Εισπνεύστε βαθιά.
- Έλεγχος Ελέγξτε ότι το καψάκιο είναι άδειο  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ ( BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Xoterna Breezhaler 85μg/43 μg κόνις για εισπνοή  
ινδακατερόλη/γλυκοπυρρόνιο

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Χρήση μόνο διά εισπνοής.

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**

**Xoterna Breezhaler 85 μικρογραμμάρια/43 μικρογραμμάρια κόνις για εισπνοή, σκληρά καψάκια**  
ινδακατερόλη/γλυκοπυρρόνιο

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Xoterna Breezhaler και ποια είναι η χρήση του
  2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Xoterna Breezhaler
  3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Xoterna Breezhaler
  4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
  5. Πώς να φυλάσσετε το Xoterna Breezhaler
  6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
- Οδηγίες χρήσης της συσκευής εισπνοής Xoterna Breezhaler

### **1. Τι είναι το Xoterna Breezhaler και ποια είναι η χρήση του**

#### **Τι είναι το Xoterna Breezhaler**

Αυτό το φάρμακο περιέχει δυο δραστικές ουσίες που ονομάζονται ινδακατερόλη και γλυκοπυρρόνιο. Αυτές ανήκουν σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται βρογχοδιασταλτικά.

#### **Ποια είναι η χρήση του Xoterna Breezhaler**

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται για να διευκολύνει την αναπνοή σε ενήλικες ασθενείς που παρουσιάζουν αναπνευστική δυσκολία λόγω μιας νόσου των πνευμόνων που ονομάζεται χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Στη ΧΑΠ οι μύες που περιβάλλουν τους αεραγωγούς σφίγγουν. Αυτό προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή. Αυτό το φάρμακο εμποδίζει το σφίξιμο αυτών των μυών στους πνεύμονες, καθιστώντας ευκολότερη τη ροή του αέρα από και προς τους πνεύμονες.

Εάν χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μία φορά την ημέρα, θα βοηθήσει να ελαχιστοποιηθούν οι επιδράσεις της ΧΑΠ στην καθημερινή σας ζωή.

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Xoterna Breezhaler**

#### **Μην χρησιμοποιήσετε το Xoterna Breezhaler**

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ινδακατερόλη, το γλυκοπυρρόνιο, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις:**

Απευθυνθείτε στο γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας, πριν χρησιμοποιήσετε το Xoterna Breezhaler, εάν κάποιο από τα παρακάτω ισχύει για εσάς:

- έχετε άσθμα – το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως θεραπεία για το άσθμα.
- έχετε καρδιολογικά προβλήματα.
- έχετε σπασμούς ή κρίσεις.
- έχετε προβλήματα με το θυρεοειδή αδένα (θυρεοτοξίκωση).
- έχετε διαβήτη.
- χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε φάρμακα για την πνευμονοπάθειά σας που περιέχουν δραστικές ουσίες παρόμοιες (ίδια κατηγορία) με αυτές του Xoterna Breezhaler (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Xoterna Breezhaler»)
- αντιμετωπίζετε προβλήματα με τους νεφρούς σας.
- έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα
- έχετε ένα πρόβλημα με τα μάτια σας που ονομάζεται γλαύκωμα κλειστής γωνίας.
- εάν αντιμετωπίζετε δυσκολία στην ούρηση.

Αν κάποια από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή αν δεν είστε σίγουροι), **μιλήστε με το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας προτού χρησιμοποιήσετε το φάρμακο αυτό.**

### **Κατά τη θεραπεία με Xoterna Breezhaler**

- **Διακόψτε τη χρήση αυτού του φαρμάκου και ζητήστε ιατρική βοήθεια αμέσως** εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:
  - πόνο στα μάτια ή δυσφορία, παροδική θامπή όραση, φωτεινοί ή έγχρωμοι δακτύλιοι ή έγχρωμες εικόνες σε συνδυασμό με κόκκινα μάτια - αυτά ενδέχεται να είναι σημεία οξείας προσβολής από γλαύκωμα κλειστής γωνίας.
  - δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, οίδημα στη γλώσσα, στα χείλη ή στο πρόσωπο, δερματικό εξάνθημα, κνησμός και πομποί (αυτά ενδέχεται να είναι σημεία αλλεργικής αντίδρασης).
  - αίσθημα σύσφιξης στο θώρακα, βήχα, συριγμό ή αναπνευστική δυσχέρεια αμέσως μετά τη χρήση αυτού του φαρμάκου – μπορεί να πρόκειται για σημεία μίας πάθησης που ονομάζεται παράδοξος βρογχόσπασμος.
- **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** εάν τα συμπτώματα της ΧΑΠ όπως λαχάνιασμα, συριγμός ή βήχας δεν υποχωρήσουν ή επιδεινωθούν.

Το Xoterna Breezhaler χρησιμοποιείται ως μια συνεχιζόμενη θεραπεία για τη ΧΑΠ. Μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο για την αντιμετώπιση μίας ξαφνικής κρίσης δύσπνοιας ή συριγμού.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Μη δίνετε το φάρμακο αυτό σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό συμβαίνει γιατί δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

### **Άλλα φάρμακα και Xoterna Breezhaler**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, παρακαλούμε ενημερώστε το γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε:

- φάρμακα τα οποία μπορεί να είναι παρόμοια με το Xoterna Breezhaler (περιέχουν παρόμοια δραστικά συστατικά)
- φάρμακα που ονομάζονται βήτα αποκλειστές που μπορεί να χρησιμοποιούνται για την υψηλή αρτηριακή πίεση ή λοιπά καρδιολογικά προβλήματα (όπως προπρανολόλη) ή για το οφθαλμολογικό πρόβλημα που ονομάζεται γλαύκωμα (όπως τιμολόλη).
- φάρμακα που μπορεί να μειώσουν την ποσότητα καλίου στο αίμα σας. Σε αυτά περιλαμβάνονται:
  - στεροειδή (π.χ. πρεδνιζολόνη).
  - διουρητικά (δισκία νερού) που χρησιμοποιούνται για την υψηλή αρτηριακή πίεση (όπως υδροχλωροθειαζίδη).
  - φάρμακα για αναπνευστικά προβλήματα (όπως θεοφυλλίνη).

### **Κύηση και θηλασμός**

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου στις έγκυες γυναίκες και δεν είναι γνωστό εάν η δραστική ουσία αυτού του φαρμάκου διέρχεται στο μητρικό γάλα. Η ινδακατερόλη, μία από τις δραστικές ουσίες του Xoterna Breezaler, μπορεί να αποτρέψει τον τοκετό λόγω της επίδρασής της στη μήτρα.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Xoterna Breezhaler, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Δε θεωρείται πιθανό αυτό το φάρμακο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα. Παρόλα αυτά, το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει ζάλη (βλ. παράγραφο 4 ). Εάν νοιώσετε ζάλη ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, μην οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανές.

### **Το Xoterna Breezhaler περιέχει λακτόζη**

Αυτό το φάρμακο περιέχει λακτόζη (23,5 mg ανά καψάκιο). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Xoterna Breezhaler**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Πόσο Xoterna Breezhaler να χρησιμοποιήσετε**

Η συνήθης δόση είναι να εισπνέετε το περιεχόμενο ενός καψακίου κάθε ημέρα.

Χρειάζεστε μόνο να εισπνεύσετε μία φορά την ημέρα διότι η επίδραση αυτού του φαρμάκου διαρκεί για 24 ώρες.

Μη χρησιμοποιείτε περισσότερο από όσο σας πει ο γιατρός σας να χρησιμοποιείτε.

### **Ηλικιωμένοι (ηλικίας 75 ετών και άνω)**

Μπορείτε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο αν είστε ηλικίας 75 ετών και άνω στην ίδια δόση με τους άλλους ενήλικες.

### **Πότε να εισπνέετε το Xoterna Breezhaler**

Χρησιμοποιήστε αυτό το φάρμακο την ίδια ώρα κάθε μέρα. Αυτό θα σας βοηθήσει επίσης να θυμάστε να το χρησιμοποιείτε.

Μπορείτε να εισπνεύσετε αυτό το φάρμακο οποιαδήποτε στιγμή πριν ή μετά το φαγητό ή το ποτό.

### **Πώς να χρησιμοποιήσετε το Xoterna Breezhaler**

- Το Xoterna Breezhaler είναι για χρήση διά εισπνοής.
- Σε αυτή τη συσκευασία, θα βρείτε μία συσκευή εισπνοής και καψάκια (σε κυψέλες) που περιέχουν το φάρμακο ως κόνι για εισπνοή. Χρησιμοποιείτε τα καψάκια μόνο με τη συσκευή εισπνοής που περιέχεται σε αυτή τη συσκευασία (συσκευή εισπνοής Xoterna Breezhaler). Τα καψάκια θα πρέπει να παραμένουν στις κυψέλες μέχρι να χρειαστεί να τα χρησιμοποιήσετε.
- Αποκολλήστε την προστατευτική επένδυση της κυψέλης για να την ανοίξετε - μην σπρώχνετε το καψάκιο μέσω του φύλλου αλουμινίου.
- Όταν ξεκινήσετε νέα συσκευασία, χρησιμοποιήστε τη νέα συσκευή εισπνοής Xoterna Breezhaler που παρέχεται στη συσκευασία.
- Απορρίψτε την συσκευή εισπνοής κάθε συσκευασίας αφού όλα τα καψάκια της συσκευασίας έχουν χρησιμοποιηθεί.
- Μην καταπίνετε τα καψάκια.
- Παρακαλούμε διαβάστε τις οδηγίες στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο χρήσης της συσκευής εισπνοής.

### **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Xoterna Breezhaler από την κανονική**

Εάν έχετε εισπνεύσει πάρα πολύ από αυτό το φάρμακο ή εάν χρησιμοποιήσει κάποιος άλλος κατά λάθος τα καψάκια σας, θα πρέπει να ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή να μεταβείτε στην πλησιέστερη μονάδα επειγόντων περιστατικών. Δείξτε τη συσκευασία του Xoterna Breezhaler. Μπορεί να χρειαστεί ιατρική παρακολούθηση. Μπορεί να παρατηρήσετε ότι η καρδιά σας χτυπάει ταχύτερα από το συνηθισμένο, ή μπορεί να έχετε πονοκέφαλο, να αισθάνεστε υπνηλία, να αισθάνεστε ναυτία ή να κάνετε εμετό, ή να παρατηρήσετε οπτικές διαταραχές, να αισθάνεστε δυσκοιλιότητα ή να έχετε δυσκολία κατά την ούρηση.

### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Xoterna Breezhaler**

Εάν ξεχάσετε να εισπνεύσετε μια δόση στην συνηθισμένη ώρα, εισπνεύστε την το συντομότερο δυνατό εκείνη την ημέρα. Στη συνέχεια, εισπνεύστε την επόμενη δόση ως συνήθως, την επόμενη ημέρα. Μην εισπνεύσετε περὶν της μιας δόσης την ίδια ημέρα.

### **Πόσο καιρό να συνεχίσετε τη θεραπεία με Xoterna Breezhaler**

- Συνεχίστε να χρησιμοποιείτε το Xoterna Breezhaler για όσο χρονικό διάστημα σας υποδείξει ο γιατρός σας.
- Η ΧΑΠ είναι μακροχρόνια νόσος και θα πρέπει να χρησιμοποιείτε το Xoterna Breezhaler **κάθε μέρα** και όχι μόνο όταν παρουσιάζετε αναπνευστικά προβλήματα ή άλλα συμπτώματα της ΧΑΠ.

Εάν έχετε απορίες σχετικά με το χρονικό διάστημα που θα πρέπει να συνεχίσετε τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο, απευθυνθείτε στο γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές:**

#### **Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους)**

- δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, πρήξιμο στη γλώσσα, στα χείλη ή στο πρόσωπο, κνίδωση, δερματικό εξάνθημα – αυτά ενδέχεται να είναι σημεία αλλεργικής αντίδρασης.
- αίσθημα κόπωσης ή υπερβολικής δίνας, αυξημένη όρεξη χωρίς πρόσληψη σωματικού βάρους και συχνότερη ούρηση από ό,τι συνήθως – αυτά ενδέχεται να είναι σημεία υψηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία).

**Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους):**

- οξύς πόνος στο θώρακα με αυξημένη εφίδρωση – ενδέχεται να είναι σοβαρό καρδιακό πρόβλημα (ισχαιμική καρδιοπάθεια).
- πρήξιμο κυρίως στη γλώσσα, στα χείλη, στο πρόσωπο ή στο λαιμό (πιθανά σημεία αγγειοοιδήματος).
- δυσκολία στην αναπνοή με συριγμό και βήχα.
- πόνος στα μάτια ή δυσφορία, προσωρινά θολή όραση, φωτεινοί ή έγχρωμοι δακτύλιοι και κοκκίνισμα των ματιών – αυτά ενδέχεται να είναι σημεία γλαυκώματος.
- ακανόνιστος καρδιακός παλμός.

Εάν εμφανίσετε κάποια από αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, **ζητήστε ιατρική βοήθεια αμέσως**

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι:**

**Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)**

- ρινική συμφόρηση, φτάρνισμα, βήχας, κεφαλαλγία με ή χωρίς πυρετό – αυτά ενδέχεται να είναι σημεία λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού.

**Συχνές**

- συνδυασμός ερεθισμένου λαιμού και καταρροή - αυτά ενδέχεται να είναι σημεία ρινοφαρυγγίτιδας.
- επώδυνη και συχνή ούρηση – αυτά ενδέχεται να είναι σημεία μίας ουρολοίμωξης που ονομάζεται κυστίτιδα.
- αίσθημα πίεσης ή πόνου στα μάγουλα και το μέτωπο – αυτά ενδέχεται να είναι σημεία συμφόρησης των παραρρίνιων κόλπων.
- καταρροή ή ρινική συμφόρηση.
- ζάλη.
- πονοκέφαλος.
- βήχας.
- ερεθισμένος λαιμός.
- στομαχική ενόχληση, δυσπεψία.
- τερηδόνα των δοντιών.
- δυσκολία και πόνος κατά την ούρηση – αυτά μπορεί να είναι σημεία απόφραξης της ουροδόχου κύστης ή κατακράτησης ούρων.
- πυρετός.
- θωρακικός πόνος.

**Όχι συχνές**

- δυσκολία στον ύπνο.
- ταχυπαλμία.
- αίσθημα παλμών – σημεία μη φυσιολογικού καρδιακού παλμού.
- αλλοίωση της φωνής (βραχνάδα)
- αιμορραγία της μύτης.
- διάρροια ή πόνος στο στομάχι.
- ξηροστομία.
- κνησμός ή εξάνθημα.
- πόνος που επηρεάζει τους μύς, τους συνδέσμους, τους τένοντες, τις αρθρώσεις και τα οστά.
- μυϊκός σπασμός.
- μυϊκός πόνος ή ευαισθησία.
- πόνος στα χέρια ή πόδια.
- φουσκωμένες παλάμες, αστράγαλοι και πόδια.
- κόπωση.

## **Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους)**

- μυρμηγκιασμα ή μούδιασμα.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Xoterna Breezhaler**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την «ΛΗΞΗ»/«EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε τα καψάκια στην αρχική κυψέλη για να προστατεύονται από την υγρασία και μην τα αφαιρείτε παρά μόνο αμέσως πριν τη χρήση.

Η συσκευή εισπνοής κάθε συσκευασίας πρέπει να απορρίπτεται αφότου έχουν χρησιμοποιηθεί όλα τα καψάκια της συσκευασίας

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία έχει υποστεί φθορά ή φέρει ενδείξεις αλλοίωσης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Xoterna Breezhaler**

- Οι δραστικές ουσίες είναι ινδακατερόλη (ως μηλεϊνική) και βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο. Κάθε καψάκιο περιέχει 143 μικρογραμμάρια μηλεϊνικής ινδακατερόλης ισοδύναμη με 110 γραμμάρια ινδακατερόλης και 63 γραμμάρια βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου ισοδύναμο με 50 μικρογραμμάρια γλυκοπυρρονίου. Η παρεχόμενη δόση (η δόση που απελευθερώνεται από το επιστόμιο της συσκευής εισπνοής) είναι ισοδύναμη με 85 μικρογραμμάρια ινδακατερόλης (ισοδύναμη με 110 μικρογραμμάρια μηλεϊνικής ινδακατερόλης) και 43 μικρογραμμάρια γλυκοπυρρονίου (ισοδύναμο με 54 μικρογραμμάρια βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου).
- Τα άλλα συστατικά της εισπνεόμενης κόνεως είναι η μονοϋδρική λακτόζη και το στεατικό μαγνήσιο (βλέπε παράγραφο 2 «Το Xoterna Breezhaler περιέχει λακτόζη»).

## **Εμφάνιση του Xoterna Breezhaler και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Xoterna Breezhaler 85 μικρογραμμάρια/43 μικρογραμμάρια κόνις για εισπνοή, σκληρά καψάκια, είναι διαφανές και κίτρινο και περιέχει μία λευκή έως σχεδόν λευκή κόνη. Έχει τον κωδικό προϊόντος «IGP110.50» τυπωμένο με μπλε χρώμα κάτω από δύο μπλε ράβδους στο σώμα και το λογότυπο της εταιρείας (P) τυπωμένο με μαύρο χρώμα πάνω στο καπάκι.

Σε αυτή τη συσκευασία, θα βρείτε μια συσκευή που ονομάζεται συσκευή εισπνοής, μαζί με καψάκια σε κυψέλες. Κάθε κυψέλη περιέχει 6 ή 10 σκληρά καψάκια.

Διατίθενται τα εξής μεγέθη συσκευασίας:

Μονή συσκευασία που περιέχει 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 ή 90x1 σκληρά καψάκια, με 1 συσκευή εισπνοής.

Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 96 (4 συσκευασίες των 24x1) σκληρά καψάκια και 4 συσκευές εισπνοής.

Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 150 (15 συσκευασίες των 10x1) σκληρά καψάκια και 15 συσκευές εισπνοής.

Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 150 (25 συσκευασίες των 6x1) σκληρά καψάκια και 25 συσκευές εισπνοής.

Μπορεί να μην διατίθενται όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστής**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Νυρεμβέργη  
Γερμανία

Novartis Farmacéutica SA  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Βαρκελώνη  
Ισπανία

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Νυρεμβέργη  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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 28 11 712  
ή  
INNOVIS PHARMA AEBE  
Τηλ: +30 210 66 64 805-6

**España**

Ferrer Internacional, S.A.  
Tel: +34 93 600 37 00

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

Alfasigma S.p.A.

Tel: +39 06 91 39 4666

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy

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

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics

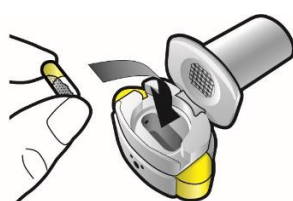
Tel: +371 67 887 070

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

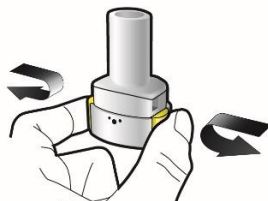
Λεπτομερείς πληροφορίες στοιχεία για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Διαβάστε τις πλήρεις **Οδηγίες Χρήσης** πριν να χρησιμοποιήσετε το Xoterna Breezhaler.



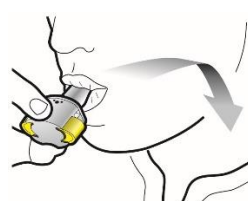
**Εισάγετε**

**1**



**Τρυπήστε και  
αφήστε**

**2**



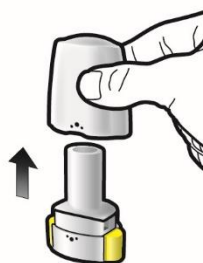
**Εισπνεύστε βαθιά**

**3**

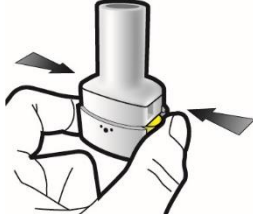


**Ελέγξτε ότι το  
καψάκιο είναι άδειο**

**Έλεγχ  
ος**



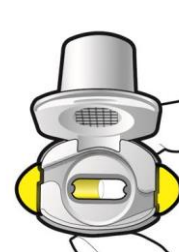
**Βήμα 1α:**  
**Αφαιρέστε το πώμα**



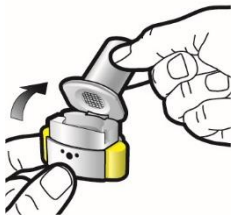
**Βήμα 2α:**  
**Τρυπήστε το καψάκιο  
μία φορά.**  
Κρατήστε τη συσκευή  
εισπνοής σε όρθια θέση.  
Τρυπήστε το καψάκιο  
πιέζοντας σταθερά τα  
δύο πλευρικά πλήκτρα  
συγχρόνως.



**Βήμα 3α:**  
**Εκπνεύστε εντελώς.**  
Μη φυσήξετε στο  
επιστόμιο.



**Ελέγξτε ότι το καψάκιο  
είναι άδειο**  
Ανοίξτε τη συσκευή  
εισπνοής για να δείτε εάν  
έχει απομείνει τυχόν κόνις  
στο καψάκιο.



Βήμα 1β:  
**Ανοίξτε τη συσκευή εισπνοής**

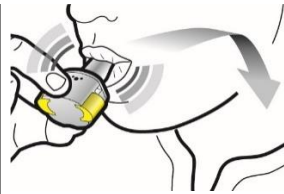


Βήμα 1γ:  
**Αφαιρέστε το καψάκιο:**  
Αφαιρέστε μία από τις κυψέλες από την κάρτα κυψελών.  
Αποκολλήστε την προστατευτική επένδυση και αφαιρέστε το καψάκιο.  
Μη σπρώχνετε το καψάκιο μέσω του φύλλου αλουμινίου. Μη καταπίνετε το καψάκιο.

Θα πρέπει να ακούσετε έναν θόρυβο καθώς διατρύπεται το καψάκιο.  
Τρυπήστε το καψάκιο μόνο μία φορά.



Βήμα 2β:  
**Αφήστε τα πλευρικά πλήκτρα.**



Βήμα 3β:  
**Εισπνεύστε το φάρμακο βαθιά**  
Κρατήστε τη συσκευή εισπνοής, όπως φαίνεται στην εικόνα.  
Τοποθετήστε το επιστόμιο στο στόμα σας και κλείστε σφιχτά τα χείλη σας γύρω του.  
Μην πιέζετε τα πλευρικά πλήκτρα.  
Εισπνεύστε γρήγορα και όσο βαθιά μπορείτε.  
Καθώς εισπνέετε θα ακούτε ένα θόρυβο στροβιλισμού. Μπορεί να αισθανθείτε τη γεύση του φαρμάκου καθώς εισπνέετε.



Βήμα 3γ:  
**Κρατήστε την αναπνοή**  
Κρατήστε την αναπνοή σας για 5 δευτερόλεπτα.

Εάν έχει απομείνει κόνις στο καψάκιο:

- Κλείστε τη συσκευή εισπνοής.
- Επαναλάβετε τα βήματα 3α έως 3γ.



**Κόνις που Απομένει**



**Άδειο**



**Κόνις που Απομένει**



**Άδειο**



**Αφαιρέστε το άδειο καψάκιο**  
Τοποθετήστε το άδειο καψάκιο στα οικιακά απορρίμματα.  
Κλείστε τη συσκευή εισπνοής και επανατοποθετήστε το πόμα.



Βήμα 1δ:

**Εισάγετε το καψάκιο:**

**Μην τοποθετείτε ποτέ ένα καψάκιο απευθείας στο επιστόμιο.**



Βήμα 1ε:

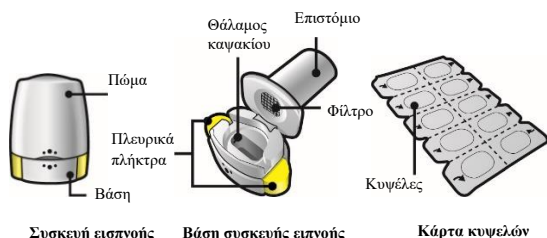
**Κλείστε τη συσκευή εισπνοής**

#### Σημαντικές Πληροφορίες

- Τα καψάκια Xoterna Breezhaler πρέπει πάντοτε να φυλάσσονται στην κυψέλη και να αφαιρούνται μόνο αμέσως πριν από τη χρήση.
- Μην σπρώχνετε το καψάκιο μέσω του φύλλου αλουμινίου για να το αφαιρέσετε από την κυψέλη.
- Μην καταπίνετε το καψάκιο.
- Μη χρησιμοποιείτε καψάκια Xoterna Breezhaler με οποιαδήποτε άλλη συσκευή εισπνοής.
- Μη χρησιμοποιείτε τη συσκευή εισπνοής Xoterna Breezhaler για να πάρετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο σε καψάκιο.
- Μην τοποθετείτε ποτέ ένα καψάκιο απευθείας στο στόμα σας ή στο επιστόμιο της συσκευής εισπνοής.
- Μην πιέζετε τα πλευρικά πλήκτρα για περισσότερες από μία φορές.
- Μην φουσήξετε στο επιστόμιο.
- Μην πιέζετε τα πλευρικά πλήκτρα καθώς εισπνέετε από το επιστόμιο.
- Μην χειρίζεστε τα καψάκια με υγρά χέρια.
- Ποτέ μην πλένετε τη συσκευή εισπνοής με νερό.

Η συσκευασία σας Xoterna Breezhaler Inhaler περιέχει:

- Μία συσκευή εισπνοής Xoterna Breezhaler
- Μία ή περισσότερες κυψέλες, όπου η καθεμία περιέχει είτε 6 είτε 10 καψάκια Xoterna Breezhaler προς χρήση στη συσκευή εισπνοής



Συσκευή εισπνοής

Βάση συσκευής εισπνοής

Κάρτα κυψελών

## Συνήθεις Ερωτήσεις

### Γιατί η συσκευή εισπνοής δεν έκανε κάποιο θόρυβο κατά την εισπνοή;

Το καψάκιο ενδέχεται να έχει κολλήσει στο θάλαμο του καψακίου. Εάν συμβεί αυτό χαλαρώστε προσεκτικά το καψάκιο χτυπώντας απαλά τη βάση της συσκευής εισπνοής. Εισπνεύστε πάλι το φάρμακο επαναλαμβάνοντας τα βήματα 3α έως 3γ.

### Τι να κάνω εάν έχει απομείνει κόνις στο καψάκιο;

Δεν έχετε λάβει αρκετό από το φάρμακο σας. Κλείστε τη συσκευή εισπνοής και επαναλάβετε τα βήματα 3α έως 3γ.

### Έχω βήξι μετά την εισπνοή – έχει σημασία αυτό;

Αυτό μπορεί να συμβεί. Εφόσον το καψάκιο είναι άδειο έχετε λάβει αρκετό φάρμακο.

### Αισθάνθηκα μικρά τεμάχια πάνω στη γλώσσα μου – έχει σημασία αυτό;

Αυτό μπορεί να συμβεί. Δεν είναι επιβλαβές. Οι πιθανότητες θρυμματισμού του καψακίου θα είναι αυξημένες εάν το καψάκιο τρυπηθεί περισσότερες από μία φορές.

## Καθαρισμός της συσκευής εισπνοής

Σκουπίστε το επιστόμιο μέσα και έξω με ένα καθαρό, στεγνό πανί χωρίς χνούδια, ώστε να αφαιρέσετε τυχόν κατάλοιπα κόνεως. Διατηρείτε τη συσκευή εισπνοής στεγνή. Ποτέ μην πλένετε τη συσκευή εισπνοής με νερό.

## Απορρίψη της συσκευής εισπνοής μετά τη χρήση

Η συσκευή εισπνοής σε κάθε συσκευασία πρέπει να απορρίπτεται αφότου έχουν χρησιμοποιηθεί όλα τα καψάκια της συσκευασίας. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να απορρίψετε τα φάρμακα και τις συσκευές εισπνοής που δε χρειάζονται πια.